



Université Mohamed Khider de Biskra
Faculté des Sciences Exactes et des Sciences de la Nature et de la vie
Département des Sciences de la matière

MÉMOIRE DE MASTER

Domaine : Sciences de la matière
Filière : chimie
Spécialité : chimie pharmaceutique

Réf. :

Présenté et soutenu par :

Mokrani Dounia

Le : lundi 19 juin 2023

Conception in silico de nouveaux composés anticancéreux pour le traitement du cancer du sein

Jury :

Mme. Youcef	Oum Hani	MCB	Université Mohamed khider de Biskra	Présidente
Mme. Khamouli	Saida	MCA	Université Mohamed khider de Biskra	Rapporteur
Mr. Sellami	Mohammed	MCB	Université Mohamed khider de Biskra	Examineur

Année universitaire : 2022/2023

بِسْمِ اللَّهِ الرَّحْمَنِ الرَّحِيمِ

Dédicace

Je dédie ce travail :

À mes chers parents

Ma très chère maman « Razika » et mon père « Abd El Madjid » qui m'ont encouragée et soutenu tout au long de mes études et pour leurs patiences que Dieu les protège et les gardes pour moi.

À ma chère sœur « Mbarka » et leurs enfants « Ayoub, Djouri, Djoud et oussaid »

À mes chères frères « Mohamed » « Seif » et « Abdo »

À toutes ma famille

À toutes mes amies



Remerciements

Je tiens tout d'abord à remercier Dieu le tout puissant de nous avoir donnée le courage pour achever ce travail de recherche.

J'exprime mes vifs remerciements à Madame Khamouli Saida, Maitre de conférence A à l'université de Biskra pour sa présence tout au long de la préparation de ce mémoire, ainsi son expertise en modélisation moléculaire et chimie informatique qui sont et resteront la base de mon travail de recherche. Je la remercie infiniment pour son encadrement riche, la patience et le temps qui ont constitué une grande contribution de ce travail.

Je remercie Madame Youcef Oumhani, Maitre de conférence B à l'université de Biskra d'avoir acceptée de présider le jury de cette mémoire.

Je remercie également à Monsieur Sellami Mohamed, Maitre de conférence B à l'université de Biskra d'avoir accepté de juger mon travail.

Je remercie aussi nos enseignants de la Faculté des Sciences Exactes et des Sciences de la Nature et de la vie pour la qualité de l'enseignement et leur générosité infinie.

Enfin, je remercie toutes personnes ayant contribué et aidé de près ou de loin à la réalisation de ce mémoire.

Table de matière

Listes des abréviations

Listes de tableaux

Listes des figures

Listes des schémas

Introduction générale 1

Références bibliographiques 3

Chapitre I : Généralité sur le cancer du sein et les coumarines

I.1 Introduction	4
I.2 Anatomie du sein	5
I.3 Le cancer du sein	6
I.4 Les facteurs du risques de cancer du sein	8
I.5 Les symptômes	9
I.6 Diagnostic du cancer du sein	10
I.7 Le traitement	11
I.8 Les récepteurs d'œstrogènes	12
I.8.1 Introduction	12
I.8.2 Définition	13
I.8.3 Types des récepteurs aux œstrogènes et leurs structures	13
I.8.4 Mécanismes d'action des œstrogènes	14
I.8.5 L'œstrogène et le cancer du sein	15
I.8.6 Les anti-estrogènes et modulateurs sélectifs des récepteurs des œstrogènes	16
I.9 Les coumarines	18

I.9.1 Définition	18
I.9.2 Activités biologiques et intérêt des coumarines	19
Références	20

Chapitre II : Aspect théorique et méthodologie

II.1 Drug Discovery	23
II.1.1 Historique et développement	23
II.1.2 Les étapes de la découverte des médicaments	24
II.2 Criblage virtuel in silico	26
II.2.1 Définition	26
II.2.2 Les méthodes de criblage	26
II.2.2.1 Criblage virtuel « ligand-based »	27
II.2.2.2 Criblage virtuel « structure-based »	27
II.3 Relation quantitative structure-activité (QSAR)	28
II.3.1 Définition	28
II.3.2 Principe	28
II.3.3 Outils et méthodologie de QSAR	29
II.3.4 Relation structure-activité tridimensionnel 3D	30
II.3.5 Méthodes statistiques	32
II.3.6 Coefficients et tests statistiques	33
II.3.7 Validation du modèle	34
II.3.7.1 Validation interne	34
II.3.7.2 Validation externe	36
II.3.7.3 Tests de randomisation	36
II.3.8 Domaine d'applicabilité	37
II.4 Docking	38
II.4.1 Définition	38

II.4.2 principe	38
II.4.3 Les types de docking	39
II.4.4 Les outils de docking	40
II.4.5 Fonctions de score	41
II.4.6 Algorithme de recherche	42
II.4.7 Interactions moléculaires	43
II.5 ADME-TOX	45
II.5.1 Les propriétés ADME-TOX	45
II.5.1.1 Propriétés physicochimiques	46
II.5.1.2 Propriétés pharmacocinétique et toxicité	46
Référence	48

Chapitre III : Étude 3D-QSAR des dérivés de chromen 2-one

III.1 Introduction	54
III.2 Matériels et méthodes	54
III.2.1 Matériels utilisés	54
III.2.2 Méthodologie des calculs	56
III.2.2.1 Base de données	56
III.2.2.2 Minimisation et alignement	59
III.2.2.3 Analyse 3D-QSAR CoMFA	59
III.2.2.4 Validation de modèle 3D-QSAR	59
III.3 Résultats et discussions	60
III.3.1 Modèle 3D-QSAR (CoMFA)	60
III.3.2 Contours Mapp	63
III.3.2.1 Champ stérique	64
III.3.2.2 Champ électrostatique	64
Références	65

Chapitre IV : Étude de docking moléculaire et ADME-TOX des dérivés de chromen 2-one

IV.1 Introduction	66
IV.2 Matériels	67
IV.2.1 Les logiciels utilisés	67
IV.2.1 La banque de donnée protéique (PDB)	68
IV.2.3 Les serveurs web de prédiction ADMET	69
IV.3 Méthodologie	70
IV.3.1 Préparation des ligands	72
IV.3.2 Préparation de l'enzyme	72
IV.4 Résultats et discussion	73
IV.4.1 Docking moléculaire	73
IV.4.1.1 Détermination du site actif	73
IV.4.1.2 Les interactions RE α -Ligand	74
IV.4.2 Les propriétés ADME-TOX	79
IV.4.2.1 Les propriétés physicochimiques et Drug likeness	80
IV.4.2.2 Les propriétés pharmacocinétiques	81
IV.4.2.2.1 Absorption et distribution	81
IV.4.2.2.2 Métabolisme	82
IV.4.2.3 Prédiction des propriétés toxicologiques	82
Références	85
Conclusion générale	87
Résumé	

Liste des abréviations

3D, 2D, 1D	Trois dimensions, deux dimensions, une dimension
ADMET	Absorption Distribution Métabolisme Elimination – Toxicité.
ADN	Acide désoxyribonucléique
BBB	Blood Brain Barrier
COMFA	Comparative molecular field analysis
COMSIA	Analyse comparative indices de similarité moléculaire
LOO	Leave One Out
MLR	régression linéaire multiple
MOE	Molecular Operating Environment.
OMS	l'Organisation mondiale de la santé
PDB	Protein data bank
PLS	Partial Least Square
PM	Poid moléculaire
QSAR	Relation quantitative structure activité
R&D	Recherche et de développement
RCSB	Research Collaboratory for Structural Bioinformatics
REs	récepteurs d'œstrogènes
RMN	Résonance magnétique nucléaire
SAR	relation structure activité.
SERM	modulateurs spécifiques des récepteurs aux œstrogènes
SLR	régression linéaire simple
SNC	système nerveux central.
TPSA	Topological Polar Surface Area
VIH	Virus de l'immunodéficience humaine

Liste des tableaux

Tableau I.1 :	Critères de distinction entre tumeurs bénigne / maligne	7
Tableau II.1 :	Types de données biologiques utilisées dans l'analyse QSAR	29
Tableau III.1 :	Les structures chimiques des molécules étudiées	57
Tableau III.2 :	Valeurs statistiques pour le modèle 3D-QSAR	60
Tableau III.3 :	Activité expérimentales, prédites et résiduelles des dérivés de chromen 2-one	61
Tableau III.4 :	Paramètres de validation externe	63
Tableau IV.1 :	Différentes propriétés de cavité 1 détectée par MOE de protéine 3ERT	73
Tableau IV.2 :	Résultats de score de docking moléculaire	75
Tableau IV.3 :	Les propriétés physicochimiques et Drug likeness obtenus avec SwissADME	80
Tableau IV.4 :	Résultats d'absorption et distribution des composés	81
Tableau IV.5 :	Résultats du métabolisme	82
Tableau IV.6 :	Les propriétés toxicologiques obtenues avec pkcsm	84

Liste des figures

Figure I.1 :	Incidence estimée et mortalité par cancer du sein chez la femme. Evolution 1975-1995 et perspective 2020	4
Figure I.2 :	Anatomie schématique du sein	5
Figure I.3 :	Ganglions lymphatiques du sein	6
Figure I.4 :	Les étapes de la cancérogenèse	8
Figure I.5 :	Incidence et mortalité de cancer du sein par âge	8
Figure I.6 :	Effets des œstrogènes	12
Figure I.7 :	Structure ER-alpha, ER-béta, structure du domaine de liaison à l'ADN et structure du domaine de liaison aux hormones des deux REs	14
Figure I.8 :	Structure tridimensionnelles de ER-alpha et RE-béta liées à l'œstradiol	15
Figure I.9 :	Action agoniste et antagoniste du SERM	17
Figure I.10 :	Structure du Benzo - α - pyrones et Benzo - γ - pyrones	19
Figure II.1 :	Quelques grandes étapes de la découverte de médicaments au cours du XIXe et XXe siècle	23
Figure II.2 :	Classification des méthodes de criblage virtuel « ligand-based » et « structure-based », les plus utilisées au cours de processus R et D	26
Figure II.3 :	Illustration schématique des approches ligand-based et structure-based	27
Figure II.4 :	Modèle de l'étude de relation structure activité	28
Figure II.5 :	(a) Courbes de potentiels de Lennard-Jones (rouge) et coulomb (bleu) utilisées dans les études CoMFA et définition d'une valeur limite supérieur. (b) la fonction gaussienne en forme de cloche des champs SEAL (orange) utilisée lors des études CoMSIA est une bonne approximation des potentiels de Lennard-Jones et Coulomb tout en présentant l'avantage d'être plus	32
Figure II.6 :	Principe générale d'un programme de docking	39
Figure II.7 :	Les programmes de docking les plus cités	41

Figure II.8 :	Interaction de type van der waals	43
Figure II.9 :	La liaison hydrogène	44
Figure II.10 :	Interactions hydrophobe	44
Figure II.11 :	Interaction électrostatiques	45
Figure III.1 :	La fenêtre de logiciel Chemdraw ultra 12.0	55
Figure III.2 :	La fenêtre de logiciel SYBYL	55
Figure III.3 :	La fenêtre de logiciel Avogadro	56
Figure III.4 :	Représentation graphique de corrélation entre les activités expérimentales et prédites de l'ensemble d'apprentissage (A) et de test (B)	62
Figure III.5 :	Carte Contour des champs stérique et électrostatique de CoMFA	64
Figure IV.1 :	L'interface graphique de logiciel MOE 2014	67
Figure IV.2 :	L'interface graphique de logiciel Discovery studio	68
Figure IV.3 :	L'interface graphique du site Web de base de données PDB	68
Figure IV.4 :	Page d'accueil du serveur SwissADME	69
Figure IV.5 :	Accueil de pkcsm	70
Figure IV.6 :	Structure chimique de ligand de référence 4-hydroxy tamoxifene	72
Figure IV.7 :	La structure 3D de récepteur estrogène α non simplifiée code PDB (3ERT)	73
Figure IV.8 :	Cavité 1 de protéine 3ERT	74
Figure IV.9 :	Les interactions de ligand de référence (4-hydroxytamoxifene) avec les résidus de site actif RE α	76
Figure IV.10 :	Les interactions de ligand 25 avec les résidus du site actif RE α	77
Figure IV.11 :	Les interactions de ligand 26 avec les résidus du site actif RE α	77
Figure IV.12 :	Les interaction de ligand 27 avec les résidus du site actif RE α	78
Figure IV.13 :	Les interactions de ligand 28 avec les résidus du site actif RE α	79

Liste des schémas

Schéma I.1 :	Pharmacologie tripartite du récepteur aux œstrogènes	18
Schéma IV.1 :	Protocole général de calcul	71

Introduction générale

Introduction générale

Le cancer du sein représente un véritable problème de santé publique majeur. Dans le Monde, 540 000 cas de cancer du sein apparaissent chaque année et près de 300 000 femmes en meurent, généralement à cause d'un dépistage tardif [1]. En Algérie, le cancer du sein vient en tête du classement avec 1400 nouveau cas en 2020, ainsi le nombre total s'élève près de 60.000 cas en Algérie avec une augmentation de 10 pour cent chaque année ». Pour l'année 2021, les professionnels de la santé estiment que le nombre de nouveaux cas atteindra 15.000 à 16.000 cas [2].

Le rôle des hormones sexuelles dans les cancers du sein a été supposé dès le XIX^{ème} siècle par sir Beatson [3]. Les récepteurs hormonaux sont des protéines intracellulaires. L'hormone va se fixer de manière sélective et spécifique sur ces récepteurs. Il existe deux types de récepteurs hormonaux : récepteurs à la progestérone et récepteur aux estrogènes [4].

Les cellules de cancers du sein exprimant des récepteurs d'estrogènes, telle la lignée cellulaire MCF-7, ont une croissance induite par l'estradiol en culture cellulaire. Cette croissance peut être inhibée par des antagonistes des récepteurs d'estrogènes tel le tamoxifene. Le tamoxifene a été utilisé comme agent de chimio prévention du cancer du sein en raison d'arguments expérimentaux, de sa faculté à prévenir les cancers du sein controlatéraux lors de traitements adjuvants et de sa relative bonne tolérance [5].

La modélisation moléculaire est devenue une nouvelle technique de compréhension des phénomènes chimiques et un outil de travail à part entière dans le domaine de la chimie structurale, dans les calculs des surfaces d'énergie potentiel des molécules organique [6]. Elles s'imposent souvent lorsque l'expérience réelle est trop difficile, trop dangereuse, trop coûteuse, trop longue ou trop rapide, éthiquement inacceptable, ou même impossible à réaliser. Elles permettent, actuellement, non seulement d'élaborer les mécanismes de complexations et les profils énergétiques mais également de justifier et prédire les conformations les plus stables ainsi que les interactions existantes entre une enzyme et un ligand [7].

Parmi les méthodes de la modélisation moléculaire on trouve le docking moléculaire, la relation quantitative structure-activité (QSAR) et l'étude des propriétés ADME. La relation quantitative structure-activité (QSAR) est l'un des outils les plus pratiques en physico-chimie computationnelle. L'idée fondamentale de QSAR consiste en la possibilité d'une relation entre un

Introduction générale

ensemble de descripteurs, et une réponse moléculaire. QSAR peut être considérée comme une règle calculée par ordinateur qui décrit quantitativement l'activité biologique en termes de descripteurs chimiques, il a été fréquemment utilisé pour prédire les activités biologiques des nouveaux composés [8].

Le docking moléculaire est une technique informatique qui permet de prédire les interactions probables entre des ligands (substrat, activateur ou inhibiteur) et la structure d'une protéine [9].

Les méthodes in silico ont connu une application majeure dans l'étude des propriétés pharmacocinétiques d'un médicament (étapes ADME : absorption, distribution, métabolisme, excrétion. Et l'étape toxicologique). Elles sont utilisées dans la phase d'évaluation préclinique, et même pour les molécules commercialisées pour l'évaluation d'une éventuelle interaction médicamenteuse ou apparition d'un effet secondaire tardif [10].

Notre objectif dans ce contexte est d'étudier une série de dérivés de chromen-2one dans le but d'identifier, par l'application de quelques méthodes de modélisation moléculaire, de nouveaux composés anticancéreux pour le traitement du cancer du sein.

Le travail de ce mémoire est composé de quatre chapitres organisés comme suit :

- ❖ Le premier chapitre présente un aperçu général sur le cancer du sein et les coumarines et un rappel bibliographique sur les récepteurs d'estrogènes.
- ❖ Pour le deuxième chapitre nous allons mettre la lumière sur les techniques de modélisation moléculaire (Docking moléculaire, 3D-QSAR et ADMET)
- ❖ Le troisième et le quatrième chapitre : sont consacrés à la méthodologie du travail réalisé dans cette mémoire, aux résultats obtenus et à leurs discussions.

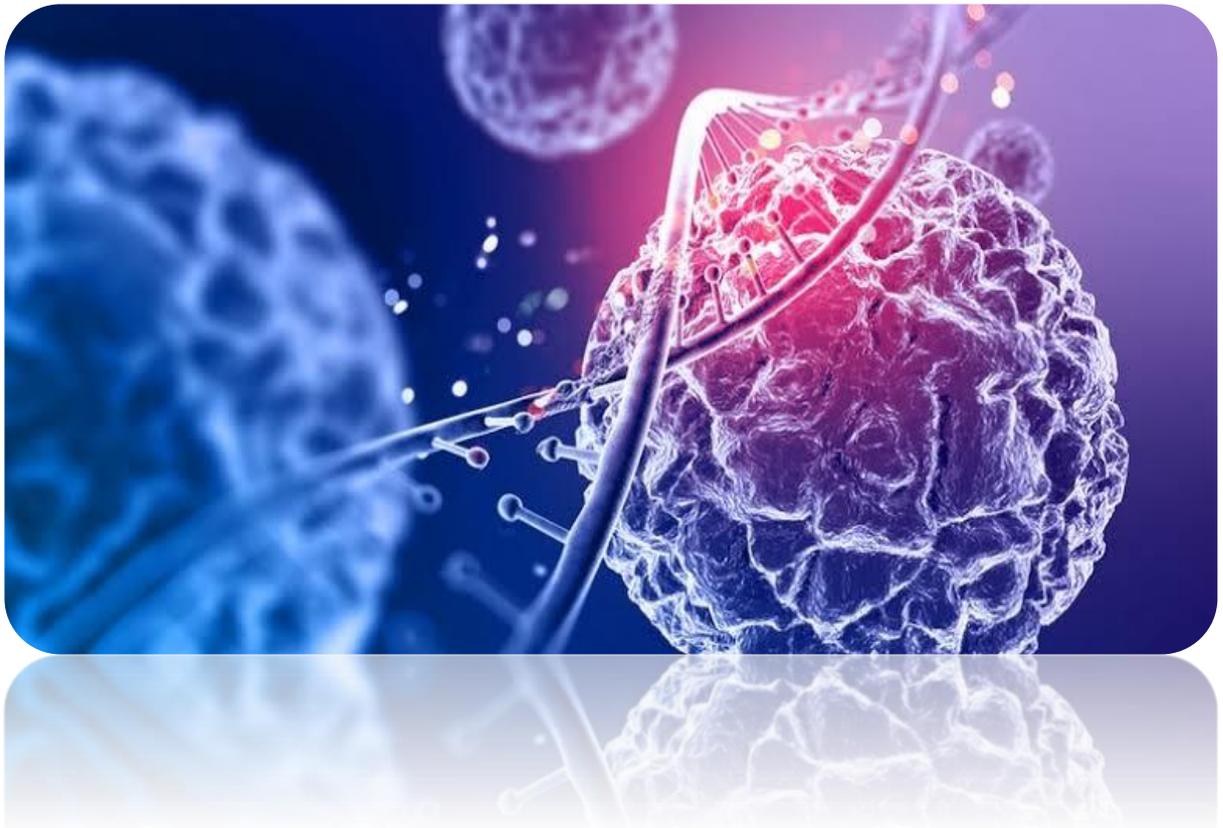
Références

- [1] Sofia. Aloulou et al (2015). Facteurs liés au diagnostic tardif du cancer du sein : expérience du CHU Mohammed VI Marrakech, 21(162). DOI : 10.11604/pamj.2015.21.162.4363
- [2] <https://37degres.dz/index.php/2021/10/01/cancer-du-sein-une-augmentation-de-10paran/#:~:text=En%20Alg%C3%A9rie%2C%20le%20cancer%20de,atteindra%2015.000%20%C3%A0%2016.000%20cas>. Consulté le 15 mai 2023.
- [3] Beatson, G. (1896). On the treatment of inoperable cases of carcinoma of the mamma: suggestions for a new method of treatment, with illustrative cases. *The Lancet* 148, 162- 165.
- [4] Frodeau, C. L'hormonothérapie dans le cancer du sein et l'observance des traitements. Quel est le rôle du pharmacien officinal. Thèse de doctorat, Université Joseph Fourier, **2012**.
- [5] p. pujol, risque de cancer du sein et estrogènes : actualités : prévention du cancer du sein par les inhibiteurs d'aromatase, novembre 2006,
- [6] Ittel, Steven D., Lynda K. Johnson, and Maurice Brookhart. (2000). "Late-metal catalysts for ethylene homo-and copolymerization." *Chemical Reviews* 100.4: 1169-1204.
- [7] Kitchen D-B et al (2004). Docking and Scoring in virtual screening for drugdiscovery : methodes and application, *Nat. Rev.Drug. Discov.* 3 :935-49.
- [8] G. Wermuth, "Designing prodrugs and bioprecursors," *The Practice of Medicinal Chemistry* (Third Edition), 2008.
- [9] François Martz, Développement d'une nouvelle méthode de docking basée sur les mécanismes enzymatiques et guidée par des groupes prosthétiques, Thèse de doctorat de l'université de Paris Sud, 2014.
- [10] Mlle. Chouaïkhi Imane, Mlle. Karakache Aïcha, Mlle. Hambli Nesrine, mémoire présenté En vue de l'obtention du diplôme de Docteur en Pharmacie, Etude comparative des logiciels de prédiction in silico des propriétés physico-chimiques pharmacocinétiques et toxicité, université Mouloud Mammeri-Tizi-Ouzou, 2022.

Chapitre I

Généralité sur le cancer du sein

et les coumarines



I.1 Introduction

Le cancer du sein est un problème majeur de santé publique en raison de son incidence croissante dans le monde, avec près de 2 millions de nouveaux cas chaque année. C'est le cancer le plus fréquemment diagnostiqué chez les femmes, suivi des cancers colorectaux et du poumon [1].

Le cancer du sein est le premier cancer chez les femmes dans les pays développés et en développement. L'incidence augmente dans les pays en développement en raison de l'allongement de l'espérance de vie, de l'urbanisation accrue et de l'adoption de modes de vie occidentaux [2].

En Algérie, le cancer du sein arrive en tête de liste des cancers courants, avec plus de 14 000 nouveaux cas enregistrés chaque année, un taux qui ne cesse d'augmenter sous l'impact du développement socio-économique traduisant rapidement la profonde mutation du mode de vie algérien.

Selon l'Organisation mondiale de la santé (OMS), la mise en place de stratégies de dépistage au stade infra clinique demeure la seule arme que nous pouvons utiliser pour lutter contre le cancer du sein [3].

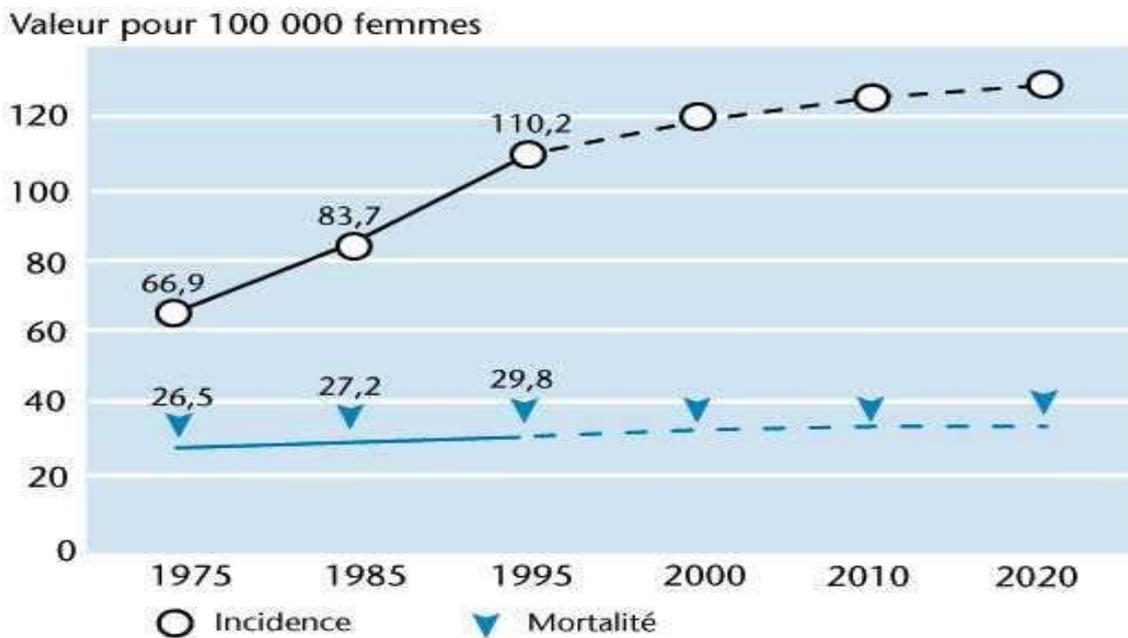


Figure I. 1: Incidence estimée et mortalité par cancer du sein chez la femme. Évolution 1975-1995 et perspective 2020

I.2 Anatomie du sein

Le sein est une glande exocrine composée d'une masse, d'une aréole et d'un mamelon. Il est constitué d'une couche de peau formant une enveloppe, un tissu adipeux avec 15 à 20 lobes glandulaires formés de tissu conjonctif et séparés par du tissu adipeux. Les lobes de la glande mammaire se divisent en lobules pour former des alvéoles de lactation ou acini, qui assurent la sécrétion de lait pendant la lactation. Chaque lobe débouche au niveau du mamelon par l'intermédiaire d'un canal galactophore [4].

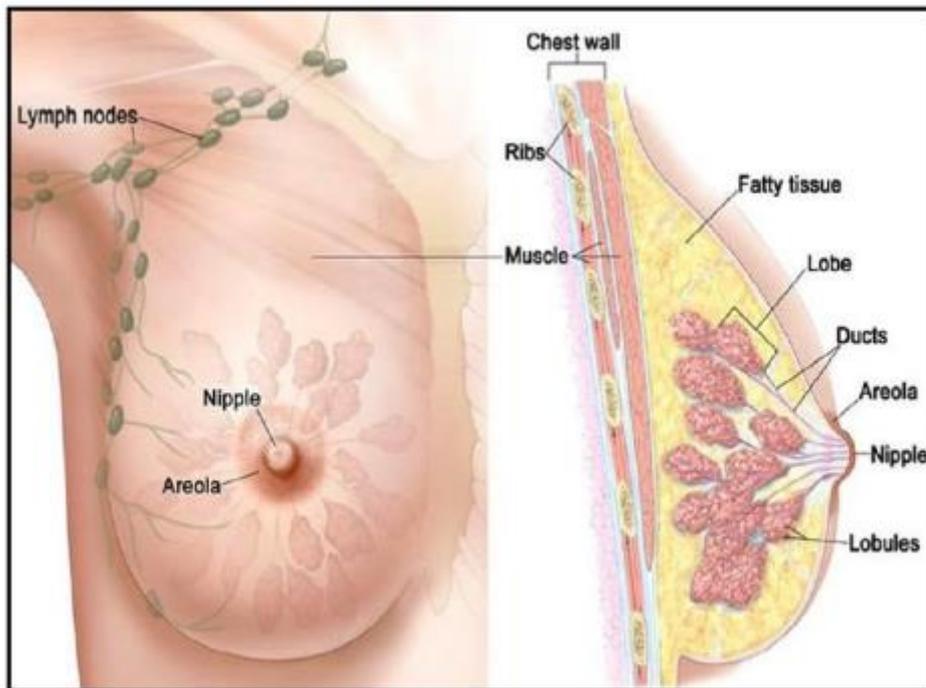


Figure I. 2: Anatomie schématique du sein [5]

Le sein est également parcouru de vaisseaux sanguins et lymphatiques. Les ganglions lymphatiques situés au niveau de l'aisselle (ganglions axillaires), de la clavicule (ganglions sus- et sous-claviculaires) et du thorax (ganglions mammaires internes) participent également au drainage lymphatique du sein dans le but de combattre l'infection (Figure I.3) [4].

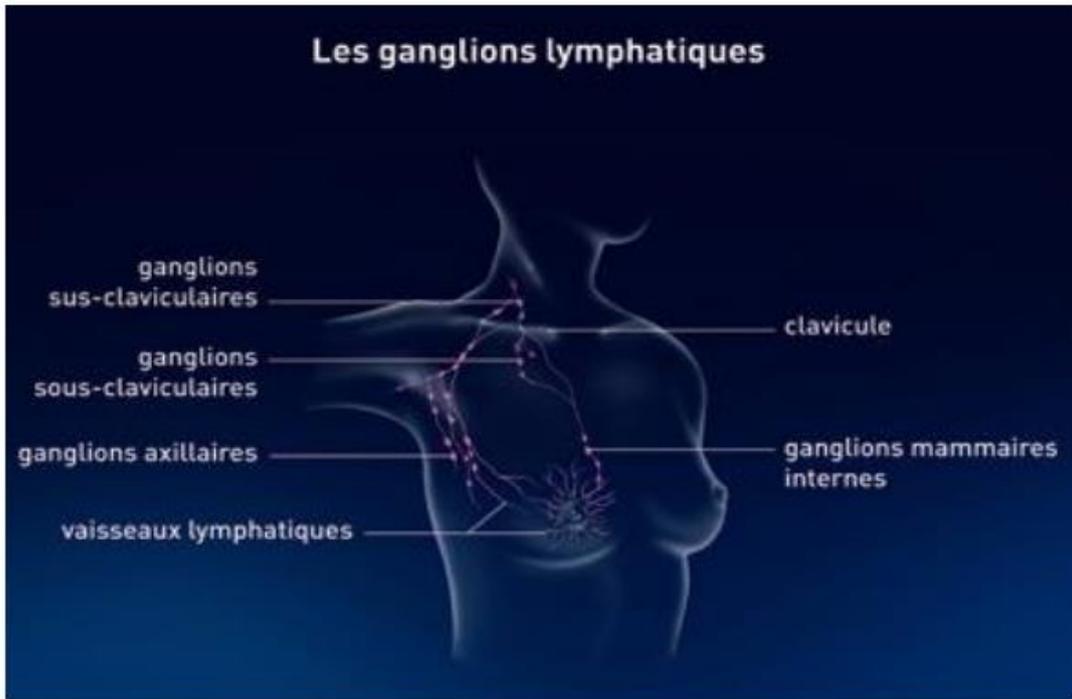


Figure I. 3: Ganglions lymphatiques du sein

I.3 Le cancer du sein

Le cancer du sein est une tumeur maligne qui se développe à partir des cellules qui composent la glande mammaire. Les cellules malignes se multiplient anarchiquement et forment des tumeurs. Lorsque le cancer du sein n'est pas traité, les cellules tumorales se propagent localement et envahissent les organes voisins (extension locale puis extension régionale). Elles peuvent également se propager par voie sanguine ou lymphatique (extension générale) pour atteindre les organes situés à distance (métastases).[6]

On connaît deux catégories générales de tumeurs :

- ✓ Tumeurs bénignes
- ✓ Tumeurs malignes ou cancer

Chapitre I | Généralité sur le cancer du sein et les Coumarines

Tableau I. 1 : critères de distinction entre tumeurs bénigne / malignes

Tumeurs bénignes	Tumeurs malignes
Bien limitée	Mal limitée
Encapsulée	non encapsulée
Histologiquement semblable au tissu d'origine	Plus ou moins semblable au tissu d'origine
cellules régulières	Cellules irrégulières (cellules cancéreuses)
Croissance lente	Croissance rapide
Refoulement sans destruction des tissus voisins	Envahissement des tissus voisins
Pas de récurrence locale après exérèse complète	Récurrence possible après exérèse supposée totale
Pas de métastase	Métastase

Le cancer du sein est également un processus en plusieurs étapes qui résulte de l'accumulation de mutations génétiques dans une cellule. Les trois étapes principales de la cancérogenèse sont : l'initiation, la promotion et la progression [4].

1. **Initiation :**

C'est la première étape. Dans cette étape, l'ADN est altéré par un cancérigène génotoxique appelé initiateur. Il s'agit d'une seule cellule et le phénomène est irréversible. Il rend les cellules immortelles. Les cellules endommagées (initiales) échappent au contrôle normal de la division cellulaire. Les principaux agents génotoxiques peuvent être chimiques (les plus courants), biologiques (virus, parasite) ou physiques (rayonnements ionisants, lumière ultraviolette).

2. **Promotion :**

Au cours de la deuxième phase, la cellule acquiert par mutations successives, des caractéristiques qui lui permettent de produire un cancer. Ce phénomène n'est pas le résultat d'une modification de l'ADN (processus épigénétique). Ces phases sont réversibles et sont régulées par de nombreux facteurs immunitaires, hormonaux.

Chapitre I | Généralité sur le cancer du sein et les Coumarines

3. Progression :

Au cours de cette étape, les cellules filles des cellules transformées sont sélectionnées pour donner des clones plus malins et pour acquérir des propriétés leur permettant par exemple de métastaser. Il s'agit de la dernière étape du développement d'un cancer cliniquement détectable.[7]

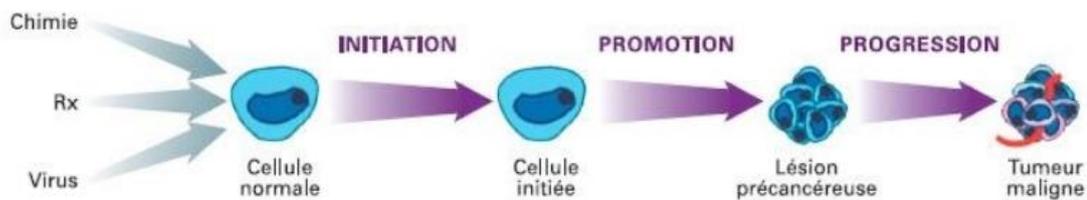


Figure I. 4: Les étapes de la cancérogénèse

I.4 Les facteurs du risque de cancer du sein

I.4.1 L'âge :

Plus des deux tiers des cas de cancer du sein surviennent après l'âge de 50 ans. La maladie est rare chez les femmes de moins de 35 ans et assez rare avant l'âge de 20 ans[8].



Figure I. 5: Incidence et mortalité du cancer du sein par âge

Chapitre I | Généralité sur le cancer du sein et les Coumarines

I.4.2 Le mode de vie

La consommation d'alcool et de tabac, le surpoids et même peu ou pas d'activité physique peuvent favoriser la survenue d'un cancer du sein.

I.4.3 Les antécédents personnels et familiaux

I.4.3.1 Des antécédents personnels

Les femmes atteintes d'un cancer du sein, de l'ovaire ou de l'endomètre (la paroi interne de l'utérus) ou de certaines maladies du sein ont un risque plus élevé de cancer du sein que les autres femmes du même âge.

I.4.3.2 Des antécédents personnels d'exposition aux radiations médicale avant l'âge de 30 ans :

C'est par exemple le cas des femmes qui ont reçu une radiothérapie à forte dose au niveau de la poitrine pour traiter un lymphome de Hodgkin.

I.4.3.3 Des antécédents familiaux de cancers

Avoir des antécédents familiaux de cancer du sein ou de l'ovaire peut augmenter votre risque de développer un cancer du sein. Il pourrait s'agir d'une prédisposition génétique qui peut être transmise de génération en génération [9].

I.5 Les symptômes de cancer du sein

Durant les premiers stades de développement d'un cancer du sein, la symptomatologie est apparait à un stade avancé de développement, la symptomatologie peut être suivante [10] :

- Changement dans la forme, le contour ou le volume du sein.
- Apparition d'une ou de plusieurs bosses dures au sein ou à l'aisselle, relativement fixes et souvent non douloureuses.
- Écoulement importants du mamelon. Frustré
- durcissement rétraction du mamelon.
- déviation d'un sein vers la gauche ou la droite.
- présence d'une zone de peau irrégulière ou bosselée (apparence d'écorce d'orange).
- Douleur persistante au sein.
- apparition de fossettes ou de petites crevasses sur la peau du sein.
- apparition de nouveaux grains de beauté ou de nouvelles veines sur le sein.

Chapitre I | Généralité sur le cancer du sein et les Coumarines

- rougeur, chaleur et inflammation.

I.6 Diagnostic du cancer du sein

Par « diagnostic » l'on désigne le processus d'identification d'une maladie à partir de la source d'un symptôme ou d'un signe qui détermine un avis médical.

I.6.1 Dépistage

La seule stratégie de prévention du cancer du sein qui s'est avérée efficace est le dépistage. Le dépistage consiste à rechercher, par un examen systématique chez une personne asymptomatique, des anomalies traduisant une maladie précoce.

La progression du cancer du sein et les chances de sa guérison dépendent en partie de la précocité de l'identification de la tumeur, l'objectif du dépistage est d'intervenir précocement dans l'histoire naturelle du cancer (détection d'une tumeur encore inapparente et muette, à un stade limité, si possible avant le développement de métastases, qui pourra probablement être guérie) pour éviter qu'il n'évolue vers un stade plus avancé [11].

I.6.2 Les outils de dépistage

I.6.2.1 Biopsie :

Une biopsie est une procédure qui consiste à prélever un échantillon de tissu ou de fluides corporels. Les échantillons prélevés sont envoyés à un laboratoire pour analyse, qui doit être prélevé dans des endroits éloignés de l'endroit où le cancer s'est propagé, à moins que l'échantillon ne se révèle dangereux. Les méthodes de prélèvement dépendent de l'endroit où le cancer s'est propagé.

Une biopsie est nécessaire, même si vous avez été traitée pour un cancer du sein à un stade précoce.

La biologie tumorale change chez certaines femmes, et ces changements peuvent fortement influencer le choix du traitement.

I.6.2.2 Mammographie

Lorsque des anomalies sont détectées à la palpation, une mammographie est systématiquement prescrite. Dans certains cas, selon le niveau d'équipement du centre d'imagerie, la mammographie peut être une tomosynthèse. Au lieu de prendre un cliché bidimensionnel (mammographie classique), la tomographie permet de reconstituer une image du sein en prenant des clichés sous différents angles, limitant ainsi l'effet de superposition des structures mammaires. L'image plus claire rend

Chapitre I | Généralité sur le cancer du sein et les Coumarines

l'examen plus sensible. Pour réaliser cet examen, la patiente est installée debout, torse nu, dans la cabine de radiologie

Des images radiographiques sont prises pour chaque sein. Pour cela, le sein est comprimé entre deux plaques. Pour chaque sein, deux images ont été prises. Un de face, un de côté. Au total, l'examen dure entre 5 à 10 minutes. Par la suite, Le radiologue étudie ensuite chaque cliché [12].

I.6.2.3 Échographie

Est un précieux examen complémentaire à la mammographie. Il aide parfois à distinguer les lésions bénignes des lésions malignes [11]. L'utilité de l'échographie mammaire dans le dépistage du cancer du sein est notée dans les seins denses en mammographie [13]. L'échographie est un outil essentiel pour la prise en charge des images mammographiques ambiguës, affinant leur classification et la conduite à tenir [14].

I.7 Le traitement

Le traitement du cancer du sein est un domaine complexe, faisant intervenir de nombreux paramètres liés à la patiente traitée, notamment l'âge, le sexe, les antécédents, les caractéristiques de la ou des tumeurs. [15]

I.7.1 La chirurgie :

La chirurgie est souvent le premier traitement utilisé par les oncologues lorsque la tumeur est située à un endroit précis du corps. Cette opération chirurgicale consiste à retirer la quasi-totalité des cellules cancéreuses. Pour améliorer l'efficacité de la chirurgie et s'assurer que la tumeur est complètement retirée, cette procédure est souvent associée à un autre traitement, comme la radiothérapie ou la chimiothérapie [16].

I.7.2 Radiothérapie :

La radiothérapie mammaire réduit le risque de récurrence locale de plus de 60 % après chirurgie mammaire conservatrice ou après mastectomie. Dans les formes à haut risque de récurrence, cette action locorégionale de la radiothérapie se traduit par un bénéfice de survie à long terme.

L'efficacité du traitement conservateur du cancer du sein associant mastectomie large et irradiation totale du sein a été confirmée par plusieurs essais thérapeutiques dans les cancers invasifs.

Chapitre I | Généralité sur le cancer du sein et les Coumarines

Après une chirurgie mammaire conservatrice sur les bords sains, la radiothérapie traitera l'ensemble de la glande mammaire, y compris la prolongement axillaire et sous-claviculaire, de la manière la plus uniforme possible [17].

I.7.3 Hormonothérapie :

L'hormonothérapie est un traitement qui peut compléter ou remplacer la chimiothérapie. Son objectif est de limiter le risque de récurrence en empêchant les cellules tumorales de recevoir les hormones œstrogène et/ou progestérone, nécessaires à leur croissance. Dans d'autres cas, elle est utilisée avant l'opération pour réduire la taille de la tumeur et permettre une chirurgie conservatrice.

Les médicaments d'hormonothérapie bloquent la croissance des tumeurs présentant des récepteurs aux hormones œstrogènes ou à la progestérone. Les plus utilisés sont les anti-œstrogènes et chez les ménopausées, les anti-aromatases et les analogues de la LH-RH. [7]

I.8 Les récepteurs des œstrogènes

I.8.1 Introduction

L'œstrogène fait partie de la famille des hormones stéroïdes. Divisé en trois groupes : estradiol, estrone et estriol.

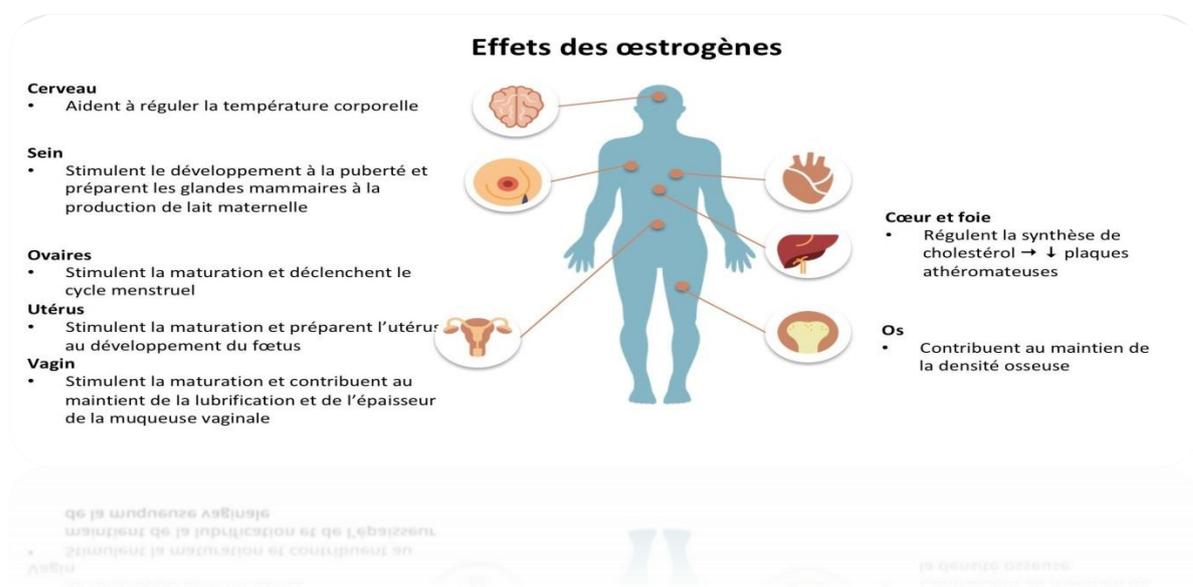


Figure I. 6 : Effets des œstrogènes

Malgré ces aspects positifs, "l'ange de la vie" peut devenir un "ange de la mort". Premièrement, nous savons que les œstrogènes jouent un rôle important dans la

Chapitre I | Généralité sur le cancer du sein et les Coumarines

croissance cellulaire. En se liant aux récepteurs des œstrogènes, ils régulent la croissance cellulaire. Les complexes hormono-récepteurs se lient à l'ADN et activent les gènes qui contrôlent la division cellulaire. Une augmentation des taux de réplication de l'ADN se produit parfois, augmentant le risque d'expansion clonale des cellules précancéreuses et de mutations oncogènes potentiellement irréversibles. C'est pourquoi on pense qu'une exposition à long terme aux œstrogènes favorise la croissance du cancer du sein.[18]

I.8.2 Définition

Le récepteur aux œstrogènes (ER) est un membre de la superfamille des récepteurs nucléaires dont la fonction, médiée par l'œstradiol, est d'activer la transcription de gènes spécifiques impliqués dans la croissance et la différenciation des cellules et la fonction reproductrice.

Les récepteurs aux œstrogènes (RE) sont utilisés comme cibles thérapeutiques en les activant (par exemple dans le cas de la contraception ou de la ménopause) ou en les inhibant comme dans le cancer du sein.

I.8.3 Types des récepteurs aux œstrogènes et leurs structures

Il existe deux types de récepteurs aux œstrogènes : ER-alpha, ER-bêta. Le RE-alpha est composé de 595 acides aminés, contre 530 pour le RE-bêta. Ces deux isoformes comprennent plusieurs domaines fonctionnels spécifiques nécessaires à leurs activités [19].

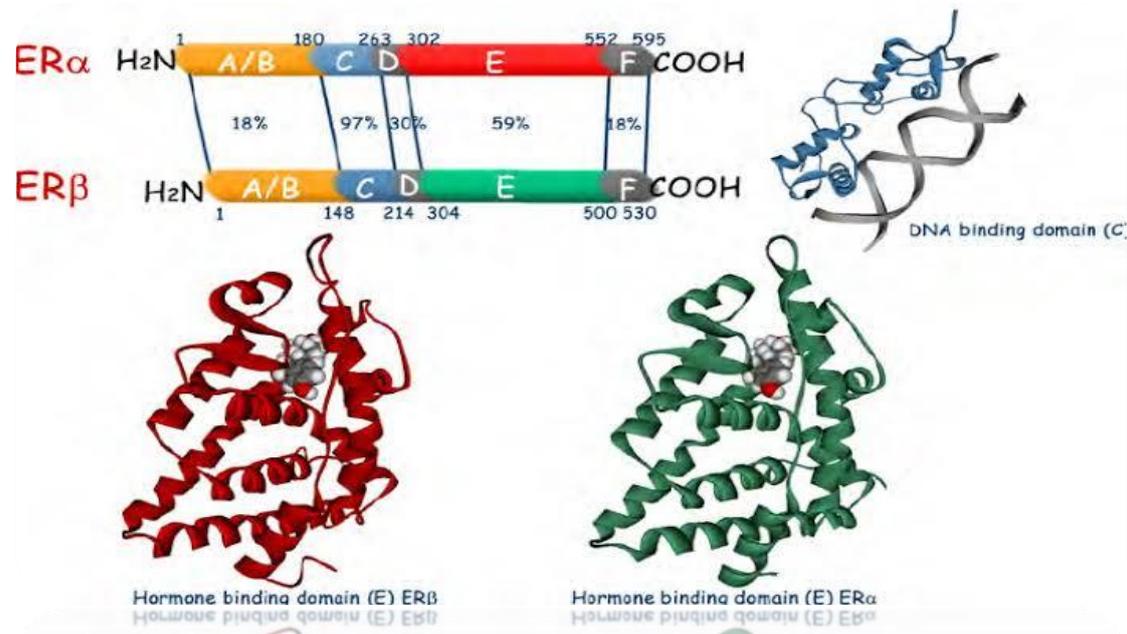


Figure I. 7: Structure ER-alpha, ER-beta , structure du domaine de liaison à l'ADN et structure du domaine de liaison aux hormones des deux REs

Les cinq domaines fonctionnels du récepteur des œstrogènes sont répartis dans quatre régions. Le domaine A/B est dans l'extrémité N-terminale, le domaine C dans la liaison à l'ADN, le domaine D dans la charnière et les domaines E et F font partie de la région C-terminale du récepteur.[20]

1.8.4 Mécanisme d'action des œstrogènes

- ✓ Différentes voies par lesquelles les œstrogènes peuvent transmettre leurs effets : la voie classique dans laquelle l'œstrogène se lie aux ERs qui se dimérisent et se lient à leurs éléments de réponse (EREs) sur les gènes cibles pour activer leur transcription.
- ✓ Mécanisme d'action œstrogénique classique médié par les récepteurs aux œstrogènes : le 17 β -œstradiol diffuse dans la cellule et se lie à l'ER-alpha/bêta dans le noyau. Cette liaison provoque des changements conformationnels qui permettent la dimérisation des récepteurs et leur liaison aux éléments de réponse aux œstrogènes (ERE) situés dans les régions régulatrices des gènes cibles, conduisant à leur activation ou à leur inhibition en fonction des cofacteurs recrutés.[21]

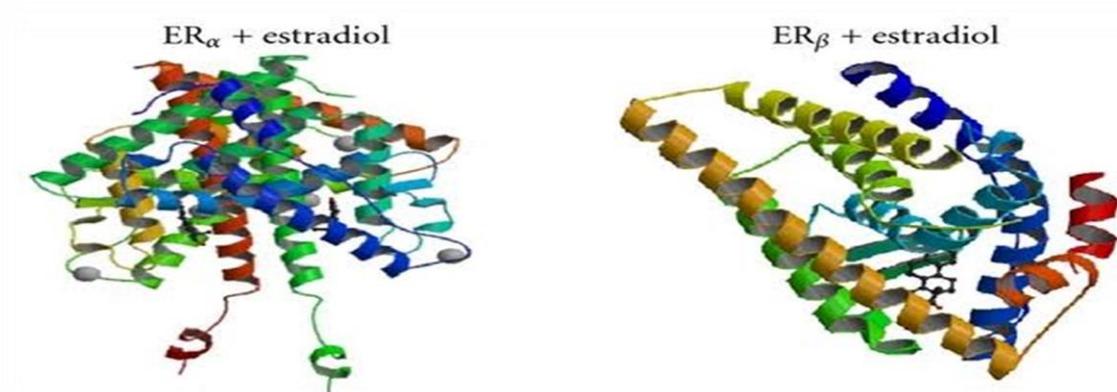


Figure I. 8 :Structure tridimensionnelles de ER-alpha et RE-beta liées à l'œstradiol

I.8.5 L'œstrogène et le cancer du sein

L'exposition prolongée aux œstrogènes favorise le développement de certains cancers, particulièrement celui du sein.[18]

Les concentrations locales d'œstrogènes dans les tissus cancéreux sont 10 fois plus élevées que dans les tissus normaux.[22]

ER-alpha est exprimé dans 10 à 20 % des cellules normales du tissu mammaire, et son expression augmente progressivement au fur et à mesure que la tumeur commence et se développe de bénigne à maligne. Aussi, ER-alpha est exprimé dans 50 à 80% des cas de cancer du sein. Plusieurs études ont montré que l'ER-alpha médié les effets des œstrogènes dans la promotion du cancer du sein En effet, le 17 β -œstradiol stimule la prolifération des cellules cancéreuses du sein MCF-7 exprimant uniquement ER-alpha et cause la formation de tumeur de ces cellules dans un modèle xéno greffé de souris, tandis qu'une lignée MCF-7 ayant perdu l'expression de ER-alpha ne prolifère pas en présence de 17 β -œstradiol.

Quant au RE-bêta, il est exprimé dans environ 70 % des cancers du sein et son expression, au maximum dans le tissu mammaire normal, diminue en même temps que les tumeurs progressent du stade pré-invasif au stade invasif. Plusieurs études suggèrent que la présence d'ER-bêta dans les tumeurs du sein montre un meilleur pronostic que les tumeurs qui n'expriment que l'ER-alpha et qu'il pourrait agir comme un suppresseur de tumeur du sein.[21]

I.8.6 Les anti-œstrogènes et modulateurs sélectifs des récepteurs des œstrogènes

I.8.6.1 Définition

Les anti-œstrogènes sont des molécules synthétiques non stéroïdiennes (modulateurs spécifiques des récepteurs aux œstrogènes (SERM) ou modulateurs sélectifs de l'activation des récepteurs aux œstrogènes. En se fixant de façon sélective aux récepteurs aux œstrogènes, ils permettent d'en moduler la réponse et d'exercer un effet agoniste ou antagoniste, en fonction du tissu considéré. manière générale, les SERM présentent une activité antagoniste bénéfique au niveau du sein, mais également une activité agoniste au niveau de nombreux autres tissus (os, utérus) [23].

I.8.6.2 Mode d'action

Katzenellenbogen et al. Ont développé le concept de pharmacologie tripartite du récepteur des œstrogènes pour expliquer l'action tissu-spécifique des œstrogènes ou d'autres hormones sur les récepteurs nucléaires. Trois facteurs influençant la sélectivité des récepteurs :

- ✓ La nature et structure du ligand
- ✓ Le type ou iso forme du récepteur avec lequel le ligand forme un complexe ligand-récepteur
- ✓ L'interaction du complexe avec une variété de composantes par lesquelles l'action du complexe est liée à la régulation transcriptionnelle

Ce dernier facteur semble être une composante critique de la modulation sélective du récepteur et comprend des sites de liaison et de modulation de l'ADN ainsi qu'une grande variété de Co activateurs et de corépresseurs. En utilisant la cristallographie, Brzozowski et al. Ont démontré que la chaîne latérale du Raloxifene était responsable de l'effet anti-œstrogénique de la molécule. En présence d'œstrogènes, l'hélice 12 du domaine de liaison se replie au-dessus de la cavité où se retrouve le ligand et forme des liens entre les hélices 3,5/6 et 11. en présence du Raloxifene, l'hélice 12 ne peut pas se replier au-dessus de la cavité car la chaîne latérale du Raloxifene s'y retrouve. L'hélice 12 se replie donc dans une cavité entre l'hélice 5 et la partie terminale carboxyle de l'hélice 3. Le même changement de conformation a également observé par Shiau et al. Avec le 4-hydroxytamoxifene. Il y a une grande homologie entre les domaines de liaison des récepteurs nucléaires stéroïdiens et le même effet antagoniste

Chapitre I | Généralité sur le cancer du sein et les Coumarines

du déplacement de l'hélice 12 a été démontré dans le récepteur beta des œstrogènes ainsi que pour le récepteur des hormones thyroïdiennes (TR), le récepteur de l'acide rétinoïque trans (RAR), et le récepteur de l'acide rétinoïque 9-cis (RXR). Ce mouvement de 130° de l'hélice 12 imitant un motif LXXLL forme un lien avec l'AF2, empêchant la liaison du Co activateur p160. La capacité de liaison de l'hormone ou du SERM provient principalement de l'anneau A et des liens hydrogène et van der Waals qu'il forme avec la cavité du ligand, et n'est pas en cause dans l'action agoniste ou antagoniste de la molécule [24].

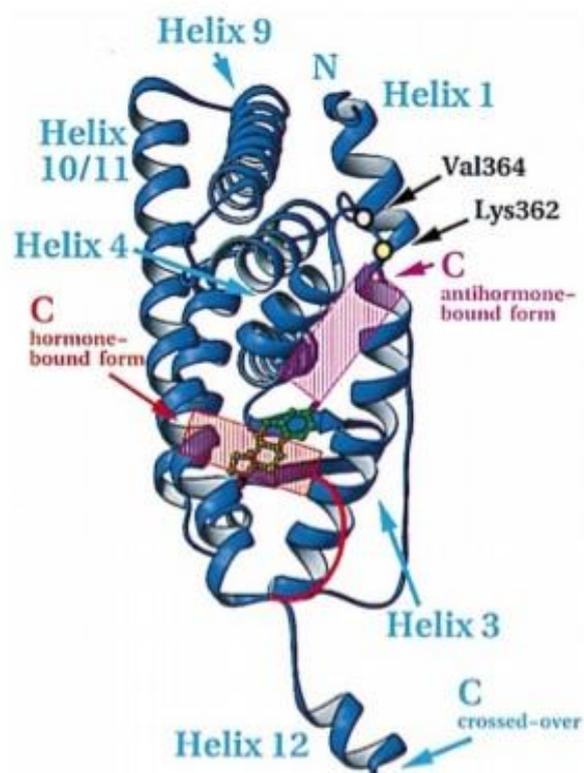


Figure I. 9 : action agoniste et antagoniste du SERM

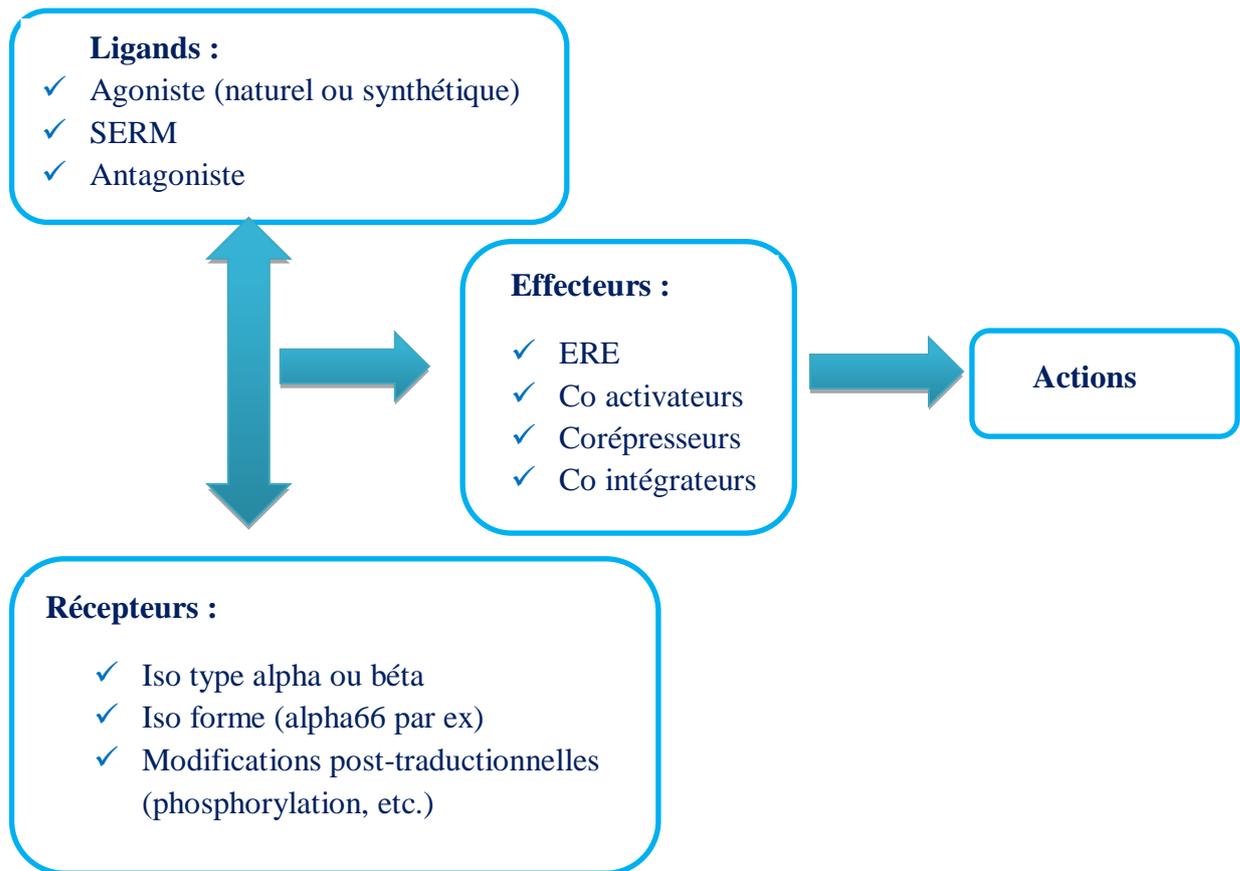


Schéma I. 1 : Pharmacologie tripartite du récepteur aux œstrogènes

I.9 Les coumarines

I.9.1 Définition

Historiquement, le nom coumarine vient de "cumaru" qui est le nom dans la langue amazonienne, la coumarine a été isolée pour la première fois en 1820 [25]

Les coumarines sont un groupe de composés hétérocycliques contenant de l'oxygène comme un membre du noyau hétérocyclique. La fusion d'un cycle pyronique et d'un cycle benzénique produit une classe de composés organiques connue sous le nom de benzoprone, dont on distingue deux, (1) la benzo-alpha-pyrone, qui est la coumarine, et (2) la benzo-gamma-pyrone [26].



Figure I. 10: structure du Benzo - α - pyrones et Benzo - γ - pyrones

I.9.2 Activités biologiques et intérêt des coumarines

Les coumarines possèdent de nombreuses propriétés biochimiques et pharmacologiques et leurs activités dépendent de la structure et de la nature des substituants. Par exemple : des activités de réduction d'œdèmes, de vasodilatation, anti-inflammatoire, antimicrobienne, antivirale, antifongique, anti tumorale, anticonvulsivant. Elles peuvent également présenter des effets oestrogéniques, antinéoplasiques. Elles inhibent l'agrégation plaquettaire et l'activité de l'acétylcholinestérase [27].

Outre ces propriétés les coumarines se révèlent aussi anti-cancéreuses et antidépressives [28].

Les coumarines simples et leurs analogues sont une grande classe de composés qui ont attiré leur intérêt depuis longtemps en raison de leurs activités biologiques : ils se sont avérés en tant qu'agents anti-VIH et composés à activité sur le SNC [29].

Ces composés peuvent aussi manifester des indications dans le cas de lymphœdème du membre supérieur après traitement radio chirurgical d'un cancer du sein mettant en jeu des dérivés coumariniques dont certains sont pharmacologiquement actifs, principalement anticoagulants. Les plus connus sont le dicoumarol et l'esculoside tous deux veinotoniques et vasculoprotecteurs [30].

Références

- [1] Bray F, Ferlay J, Soerjomataram I, Siegel RL, Torre LA, Jemal A. Global cancer statistics 2018: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. *CA Cancer J Clin* 2018; 68:394–424. <https://doi.org/10.3322/caac.21492>.
- [2] Rojas K, Stuckey A. Breast Cancer Epidemiology and Risk Factors. *Clin Obstet Gynecol* 2016;59:651–72. <https://doi.org/10.1097/GRF.0000000000000239>
- [3] Farsi. Amira, Kouadri. Nafissa mémoire pour l’obtention du diplôme de docteur en médecine, profil épidémiologique, pathologique et évolutif du cancer du sein chez la femme de Sud Algérien 2015-2020, université Kasdi Merbah-Ouargla,2021
- [4] Judith passildas jahanmohan. Les cancers du sein agressifs : conséquences de la ménopause chimio-induite chez les femmes jeunes atteintes d’un cancer du sein non métastatique et facteurs pronostiques de la rechute du cancer du sein triple négatif, Université Clermont Auvergne-2019.
- [5] Tiago B.B., Ana C., Rita C.F.L et al. Breast thermography from arrimage processing viewpoint: Asurvey. Elsevier. 2013 ;93(10), 2785-2803.
- [6] Larbi. Ahmed Younes, Merouane. Imad Eddine, détection et classification du cancer du sein dans les images mammographiques en utilisant des caractéristiques locales, de spécialité Génie logiciel, université Ibn Kheldoun-Tiaret,
- [7] Le Corgne. Aude. Rôle du pharmacien d’officine dans la prise en charge du cancer du sein après chirurgie mammaire, Université de Bourgogne-2016.
- [8] Olivier. Trédan (2014) : Cancer du Sein, France-la fondation ARC pour la recherche sur le cancer
- [9] Norbert. Ifrah (2021) : le dépistage des cancers du sein, mon livret d’informations pratiques, France-institut national du cancer.
- [10] Tretarre B ; Guizard AV ; Fontaine D. Cancer du sein chez la femme : incidence et mortalité, France 2000. Instituts de veille Sanitaire : bulletin épidémiologique hebdomadaire. 2004 ; 44 :209-210
- [11] Marine. Puddu, Jean. Tafforeau (2054) : opportunité de dépistage du cancer du sein chez les femmes de 40 à 49 ans, état des connaissances et données disponibles

Chapitre I | Généralité sur le cancer du sein et les Coumarines

pour le développement d'une politique de santé, Bruxelles(Belgique)-institut scientifique de santé publique, IPH/EPI Reports Nr.2005-001.

[12] (2018) :Cancer du sein métastatique, Québec-National Comprehensive Cancer Network (NCCN)

[13]J. choppier, C. SALEM, C. Marscult, I. Thomassin-Naggara. (2007), places respectives de l'échographie et de l'IRM dans le dépistage du cancer du sein,88 page 1296.

[14] Boisserie. Lacroix, N. Lebiez-Michel, P. Cavigni, J. Trilland. (2006), échographie du sein : nouvelles approches,34(12) page 1170-1177

[15] Benoit. Bresson, Jean. Lieber. (2006). Classification pour l'aide au traitement du cancer du sein, page 2

[16] Caroline. Descoteaux, thèse du doctorat en biologie cellulaire et moléculaire, développement de nouveaux composés anticancéreux pour le traitement des cancers féminins, université du Quebec,2013

[17] Jean. François, Morere, Mattis. Aapro, Frédérique. Penault-Liorca, Rémy. Salmon. (2007). Le cancer du sein, page 111.DOI : <https://doi.org/10.1007/978-2-287-36073-2>

[18] Antonio. Aliaga, mémoire en vue de l'obtention du garde de maitre és science (M.SC), validation d'un modèle animal par imagerie tep des récepteur d'œstrogènes mammaires tumoraux, université de Sherbrooke –Canada,2004

[19] Adélaïde. Le Grand, pour obtenir le titre de docteur, Etude comparative de récepteurs aux œstrogènes : Aspects moléculaire et cellulaire de la réponse aux œstrogènes et anti-œstrogènes impliqués dans les causes et thérapies du cancer du sein, université de Bretagne Sud, 2009.Français.

[20]Catherine. Lacombe, comme exigence partielle de la maitrise en biologie cellulaire et moléculaire, Régulation du facteur de transcription PAX2 dans les cellules du cancer du sein MCF-7, université Quebec,2014.

[21] Daro Faye, thèse présentée en vue de l'obtention de la maitrise és sciences en biochimie, Etude de la régulation de l'expression de PAX-5 et de ses isoformes dans le cancer du sein : implication des récepteurs d'œstrogènes ER-alpha et ER-beta, université de Moncton-Canada,2010.

Chapitre I | Généralité sur le cancer du sein et les Coumarines

[22] David.Laperrière, mémoire présenté en vue de l'obtention du grade de M.SC. en bio-informatique, Identification in silico d'éléments de réponse de récepteurs nucléaires impliqués dans le cancer du sein, université de Montréal,2008

[23] Jacques.Buxeraud,Edouard. Fougere. (2020), Les médicaments du cancer du sein,59, pp.14-17

[24] Christian. Lemieux, thèse pour obtenir du grade de philosophiae doctor (Ph. D), Effets et mécanismes d'action d'un modulateur sélectif des récepteurs des œstrogènes sur le métabolisme des lipides, université Laval-Quebec,2005

[25] Brahim.Djemoui,Synthèse de dérivés d'acryloyl-2 H-chromen-2-one à partir de 3-acetyl-2 H-chromen-2-one, université Zain Achour-Djelfa, 2015

[26] Battach. Aberrazak, Synthèse de quelques dérivés de la coumarine, université Zian Achour-Djelfa, 2015

[27] Brahim. Djemoui, synthèse de dérivés d'acryloyl-2 H- chromen-2-one à partir de 3-acetyl-2 H-chromen-2-one, université de Zain Achor-Djelfa, 2015.

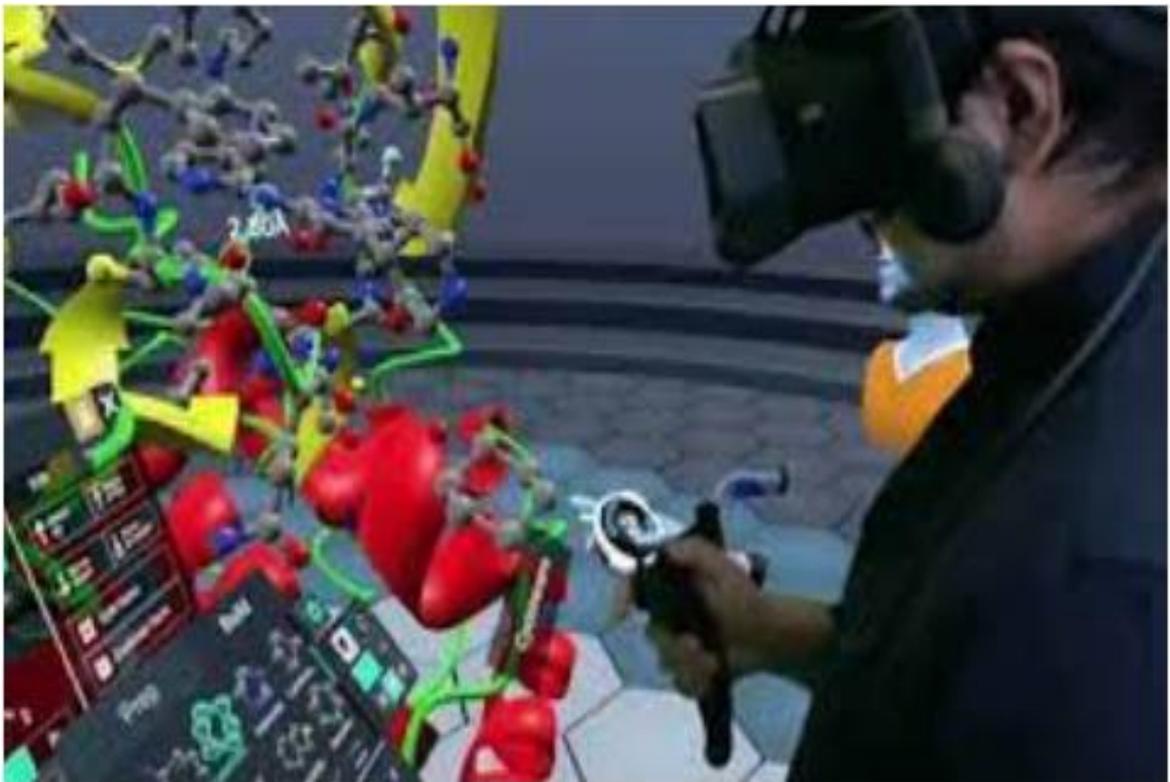
[28] Audray. Dugrand-Judek, thèse présentée pour l'obtention du titre de docteur en sciences agronomiques, Contribution à l'étude phytochimique et moléculaire de la synthèse des coumarines et furocoumarines chez diverses variétés d'agrumes du genre Citrus, université de Lorraine, 2015

[29] Kostova I. Studying plant-derived coumarins for their pharmacological and therapeutic properties as potential anticancer drugs. Expert opinion on drug discovery. 2007 ;2(12) :1605-18.

[30] Makhloufi. Khadidja, Lazreg. Ikram, mémoire de master, Conception in silico de nouveaux composés anticancéreux, université Mohammed Kheider-Biskra, 2019

Chapitre II

Aspect théorique et méthodologie



II.1 Drug Discovery

II.1.1 Historique et développement

Par le passé, un grand nombre de médicaments ont été découverts tout simplement grâce à l'identification de principes actifs extraits de substances naturelles historiquement utilisées dans la médecine non-conventionnelle, ou même par hasard. Par la suite, les avancées dans le domaine de la synthèse chimique et de la pharmacologie ont conduit à une démarche de recherche systématique permettant l'élaboration de nouveaux médicaments de plus grande efficacité [1].

Les découvertes des médicaments les plus marquantes ont eu lieu au cours des XIXe et XXe siècles et sont résumées dans la **figure II.1** [2].

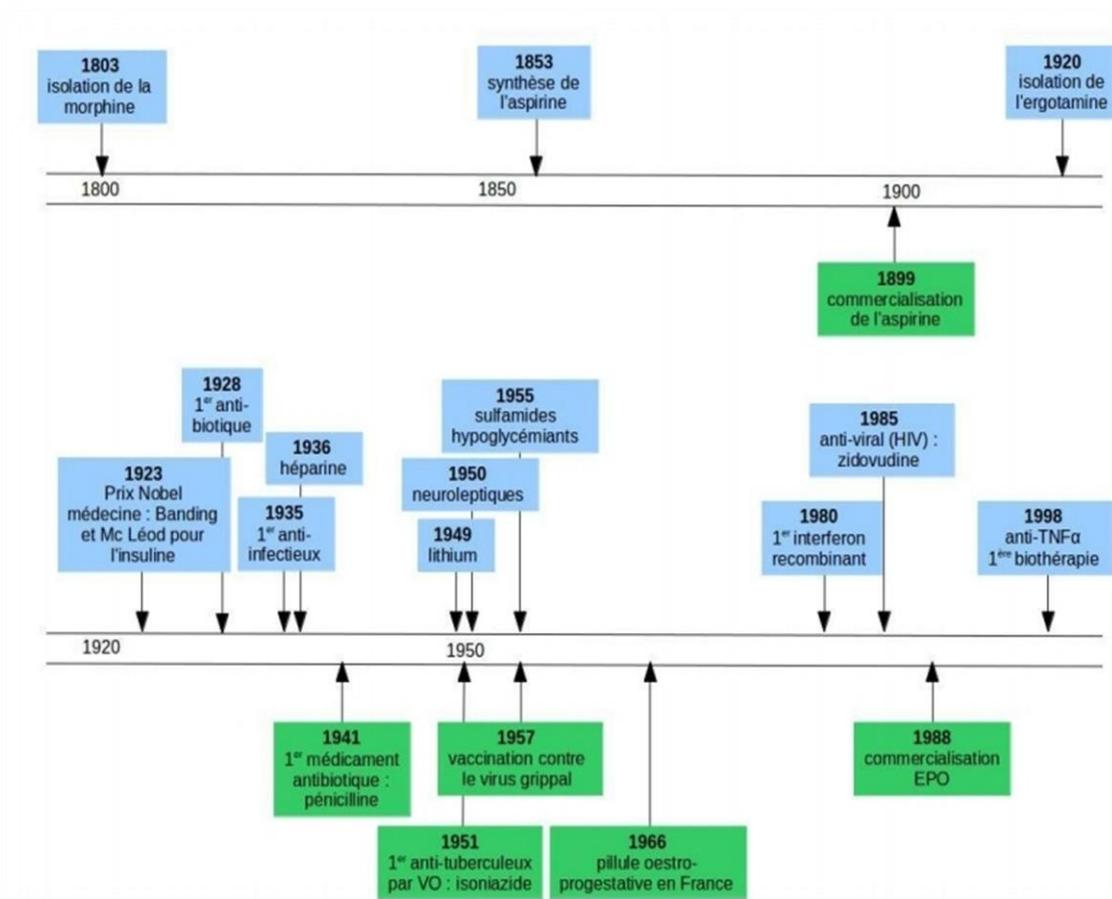


Figure II. 1: Quelques grandes étapes de la découverte de médicaments au cours du XIXe et XXe siècles

Chapitre II | Aspect théorique et méthodologie

Les grandes compagnies pharmaceutiques reconnaissent que le développement de molécules est une aventure risquée et que quelques pour cents seulement de leurs projets aboutissent à des composés tête de série de bonne qualité pour des études chez l'animal. [3]

Le processus de découverte et développement de médicaments est long, fastidieux et couteux. En outre, le taux d'échecs dans ce domaine est particulièrement élevé. À côté de la toxicité ; la principale cause d'insuccès d'un nouveau principe actif est le manque d'efficacité, pour des raisons techniques ou simplement, car l'hypothèse de départ sur l'implication de la cible s'est révélée incorrecte. [4]

II.1.2 Les étapes de la découverte des médicaments

II.1.2.1 Choix de la cible thérapeutique

Une cible thérapeutique peut être définie comme l'entité biochimique grâce à laquelle le principe actif d'un médicament produit ses effets bénéfiques [4].

Une fois la maladie à cibler définie, l'étape suivante correspond à l'identification d'une cible biologique potentielle et la validation de sa pertinence [5]. Trois critères sont à prendre en compte pour définir une bonne cible pour un médicament : son efficacité, sa sécurité, mais aussi sa caractère « druggable ». Avant de rechercher des molécules capables d'agir sur la cible biologique identifiée, il est nécessaire de procéder à la validation de cette cible. Cette validation consiste d'une part à s'assurer de l'effet bénéfique de la modulation de la cible sur la pathologie étudiée [6].

II.1.2.2 Identification des hits :

La seconde étape de la recherche de médicament consiste à identifier une touche, appelée « hit », c'est-à-dire une molécule capable de se lier et de moduler l'activité de la cible étudiée. Des molécules sont généralement qualifiées « hits » lorsqu'elles atteignent une concentration inhibitrice médiane (IC50) de l'ordre de 10 μ M. [7]

II.1.2.3 Génération et optimisation des leads :

Les « hits » identifiés font ensuite l'objet de modifications structurales afin d'évoluer vers des molécules présentant une meilleure affinité et sélectivité pour la cible thérapeutique ainsi que de meilleures propriétés ADME/Tox (administration, distribution, métabolisme, élimination et toxicité). Ces molécules sont appelées « têtes de série » ou « leads ». Pour obtenir ces leads, des études de relation structure activité

Chapitre II | Aspect théorique et méthodologie

(SAR) sont réalisées au cours desquelles de nouvelles molécules sont dérivées du hit initial via la modification de groupements fonctionnels, tout en conservant le squelette du hit. Les leads obtenus sont ensuite optimisés de manière à améliorer des paramètres nécessaires à l'administration d'un médicament. [8]

II.1.2.4 La phase préclinique :

La phase préclinique est composée de deux étapes : les études in vitro (sur des cultures de cellules), et les études in vivo (sur des animaux). Les études in vitro consistent en l'étude des propriétés physiques et chimiques de la molécule (taille et structure, stabilité, synthèse et purification), et en la recherche d'une forme d'administration et dosage.

Les études in vivo chez l'animal, quant à elles déterminent l'efficacité et la sécurité de la nouvelle molécule. [9]

II.1.2.5 Tests cliniques :

Ensemble des essais réalisés chez l'homme pour évaluer la toxicité, déterminer les conditions optimales d'administration (dose et posologie) et mesurer l'efficacité du médicament jusqu'à l'autorisation de mise sur le marché [10].

La phase I : évaluation de la tolérance et la pharmacocinétique du candidat médicament sur une petite population volontaire [11].

La phase II : les essais de phase II ont pour objectif d'explorer l'efficacité thérapeutique de traitement évalués chez des patients [12].

Dans la phase IIA, l'objectif est d'évaluer l'efficacité du médicament vis-à-vis de la pathologie ciblée. Ensuite, la phase IIB permet de définir la dose optimale selon le compromis efficacité/sécurité tout en continuant à évaluer les effets indésirables [11].

La phase III : est la phase réelle d'essai thérapeutique. Elle est conduite chez les patients atteints de la maladie à traiter. Les règles méthodologiques sont très précises et l'essai doit être mené en comparaison entre deux groupes, en « double aveugle », l'un sous traitement, l'autre sous placebo, afin de diminuer la part de subjectivité de l'évaluation [13].

Chapitre II | Aspect théorique et méthodologie

La phase IV : durant cette dernière étape, la forme galénique définitive est mise au point et les études d'efficacité thérapeutique seront complétées par celles nécessaires à la qualité pharmaceutique de produit [13].

II.2 Criblage virtuel in silico

II.2.1 Définition

Le criblage virtuel, analogue in silico du HTS, peut être schématiquement assimilé à un entonnoir dans lequel on déverse un grand nombre (généralement cent mille à dix millions) de composés, constituant la chimiothèque à cribler, pour obtenir, à l'aide d'un algorithme de criblage, un nombre plus restreint (quelques dizaines à quelques milliers) de composés qui seront ensuite testés expérimentalement.

Par conséquent, le rôle des méthodes de criblage est d'éliminer les composés présumés inactifs ou les molécules indésirables tout en priorisant celles qui sont les plus susceptibles d'être actives [14].

II.2.2 Les méthodes de criblage

Deux grandes familles de méthodes de criblages sont distinguées et le choix de leur utilisation est basé sur la disponibilité des données au démarrage du projet. Au sein de ces deux grandes familles, différentes méthodes ont été développées.

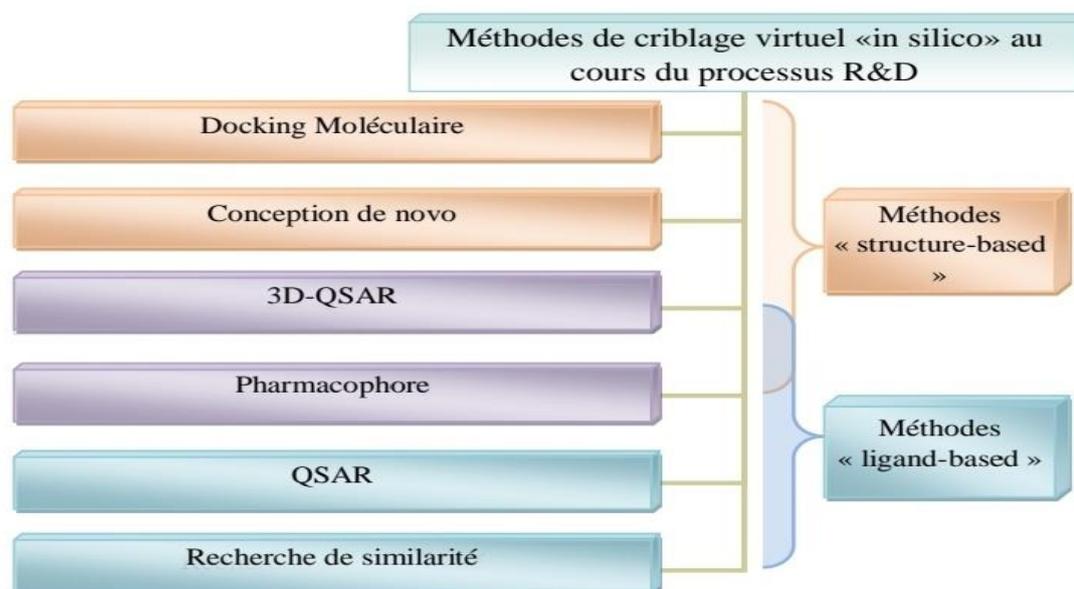


Figure II. 2: Classification des méthodes de criblage virtuel "ligand-based" et "structure-based", les plus utilisées au cours de processus de R et D

Chapitre II | Aspect théorique et méthodologie

Ces différentes méthodes de criblage virtuel peuvent donc être utilisées dans les premières étapes du développement de nouveaux médicaments, pour guider la sélection des composés les plus prometteurs, que ce soit en phase d'identification des hits ou en phase d'optimisation des leads [15].

II.2.2.1 Criblage virtuel « ligand-based »

Un criblage virtuel « ligand-based » peut être réalisable, si au moins un ligand de la cible étudiée est déjà connu. L'hypothèse que les molécules similaires vont avoir tendance à présenter des profils d'activités très proches à similaires, est le principe de base de toutes les méthodes « ligand-based ».

Ce type de criblage très courant est utilisé dans les étapes d'identification des nouveaux hits et d'optimisation des leads et des hits. Qui permet de rationaliser les processus de découverte de nouveaux composés, lorsque des données sont disponibles sur un ou plusieurs ligands actifs de référence.

II.2.2.2 Criblage virtuel « structure-based »

Le criblage virtuel "basé sur la structure" est considéré comme l'équivalent *in silico* du test expérimental étudiant la liaison biomoléculaire ligand-cible. Cependant, ce criblage est fondamentalement dépendant de la disponibilité des structures 3D des cibles biologiques obtenues, soit par des méthodes expérimentales (RX et RMN) dans des bases de données (comme PDB : protéine data base), soit par des méthodes de prédiction de la structure 3D par homologie de séquence.[2]

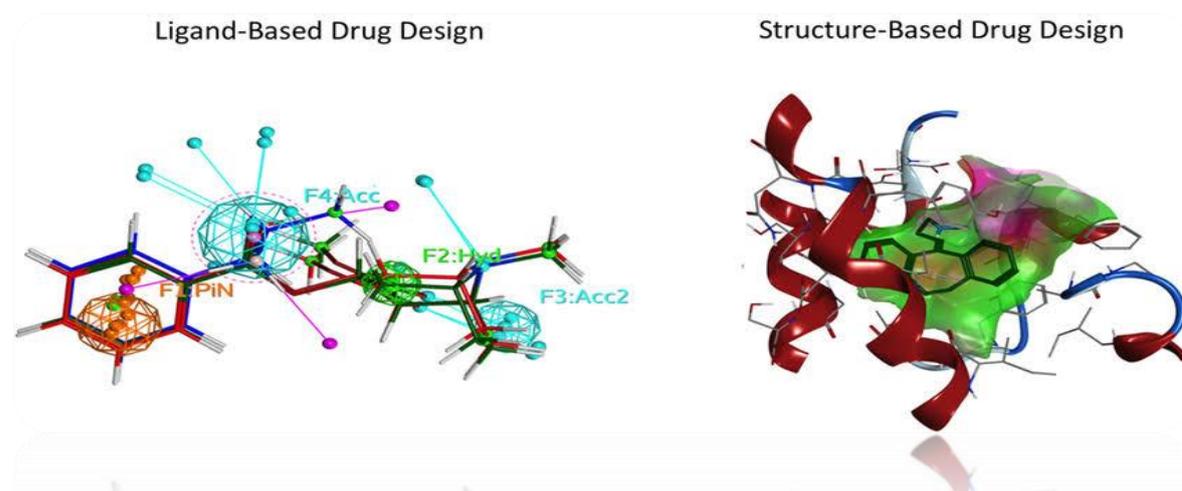


Figure II. 3 : Illustration schématique des approches ligand-based et structure-based

II.3 Relation quantitative structure-activité (QSAR)

II.3.1 Définition

Une relation quantitative structure-activité (QSAR) est un processus par lequel la structure chimique est corrélée quantitativement avec un processus bien défini, tel qu'une activité biologique ou une réactivité chimique. L'activité biologique peut être exprimée quantitativement par la concentration d'une substance nécessaire pour induire une certaine réponse biologique. L'expression mathématique peut ensuite être utilisée pour prédire la réponse biologique d'autres structures chimiques [16]. La réactivité chimique peut être exprimée par des propriétés telles que la lipophilicite, la solubilité et la perméabilité. [17] La forme mathématique (figure II.4) la plus générale de QSAR est :

$$\text{Activité} = f(x) \dots \dots (1)$$

X : propriétés physico-chimiques et / ou propriétés structurales

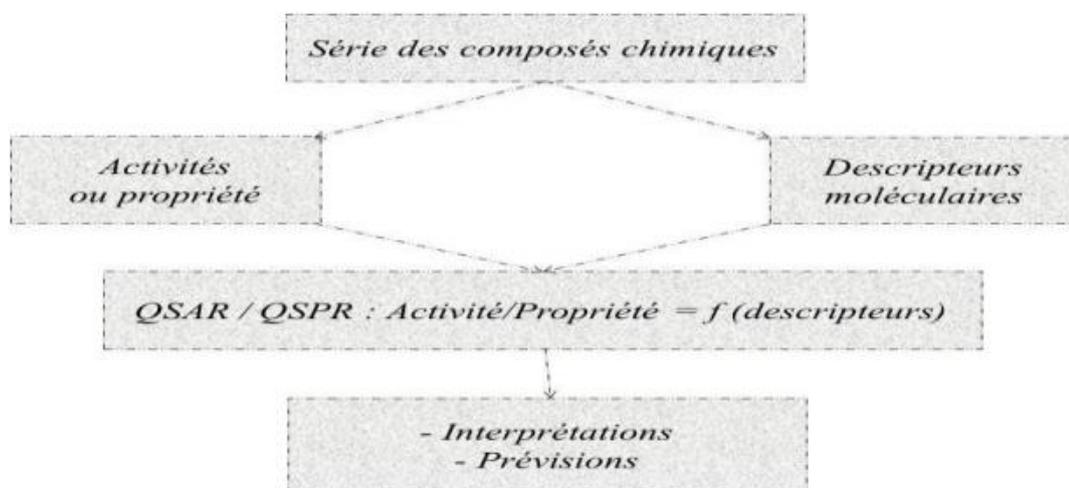


Figure II. 4 : Modèle de l'étude de relation structure activité. [18]

II.3.2 Principe

Le principe d'une étude QSAR, consiste à trouver une relation mathématique qui lie quantitativement une activité biologique, mesurée pour une gamme de composés similaires dans les mêmes conditions expérimentales, avec des descripteurs moléculaires à l'aide des méthodes statistiques. Ces études permettent à analyser les données structurales pour détecter les facteurs déterminants pour l'activité étudiée.

Chapitre II | Aspect théorique et méthodologie

Pour ce faire, différents types de méthodes statistiques peuvent être utilisées, les plus courantes étant : la méthode de moindres carrés partielles, la régression linéaire simple et multiple et les réseaux de neurones artificiels [19].

II.3.3 Outils et méthodologie de QSAR

II.3.3.1 Paramètres biologiques

Les modèles QSAR dépendent des données expérimentales utilisées pour les construire. Idéalement, ces données doivent être de haute qualité, ce qui signifie qu'elles doivent être fiables et cohérentes. Les données biologiques sont généralement exprimées sur une échelle logarithmique. Le logarithme inverse de l'activité ($\log 1/C$) est également utilisé pour obtenir des valeurs mathématiques plus élevées lorsque les structures sont très efficaces biologiquement. Des exemples de données biochimiques ou biologiques utilisées dans une analyse QSAR décrites dans le tableau I représentent les types de données biologiques utilisées dans une analyse QSAR [20].

Tableau II. 1 : Types de données biologiques utilisées dans l'analyse QSAR.

Source d'activité	Paramètres biologiques
1. Récepteurs isolés	
Constante de vitesse	Log K
Constante de MichaelisMenten	Log $1/K_m$
Constante d'inhibition	Log $1/K_i$
2. Systèmes cellulaires	
Constante d'inhibition	Log $1/IC_{50}$
Résistance croisée	Log CR
Données biologiques in vitro	Log $1/C$
Mutation de gène	Log TA98
3. Systèmes in vivo	
Facteur de bioconcentration	Log BCF
Vitesses de la réaction in vivo	Log I (induction)
Vitesses pharmacodynamiques	Log T (clairance totale)

Chapitre II | Aspect théorique et méthodologie

II.3.3.2 Les descripteurs moléculaires

Un descripteur moléculaire est un paramètre (une valeur numérique) propre à une structure chimique donnée. Ces valeurs peuvent être obtenues expérimentalement ou calculées à partir de la structure de la molécule. Les descripteurs moléculaires jouent un rôle fondamental dans les études de la relation quantitative structure activité/propriété. Ils sont utilisés comme variables indépendantes pour prédire une variable dépendante (activité ou propriété) [21].

II.3.3.2.1 Les descripteurs 1D :

Sont accessibles à partir de la formule brute de la molécule et décrivent les propriétés globales du composé comme le nombre d'atomes et la masse moléculaire, etc. Ces descripteurs sont souvent utilisés en raison de leur extrême simplicité. Cependant, ils peuvent poser problème pour une bonne explication des mécanismes d'interaction car ils ne permettent pas de prendre en compte les effets isomères et stériques. [22]

II.3.3.2.2 Les descripteurs 2D :

Sont calculés à partir de la formule développée de la molécule. Ils peuvent être de plusieurs types.

– Les **indices constitutionnels** caractérisent les différents composants de la molécule. Il s'agit par exemple du nombre de liaisons simples ou multiples, du nombre de cycles... – Les **indices topologiques** peuvent être obtenus à partir de la structure 2D de la molécule, et donnent des informations sur sa taille, sa forme globale et ses ramifications. [23]

II.3.3.2.3 Les descripteurs 3D :

Ce type de descripteurs nécessite une conformation 3D de la molécule ; ils sont évalués à partir des positions relatives de leurs atomes dans l'espace et décrivent des caractéristiques plus complexes ; leurs calculs nécessitent donc de connaître, le plus souvent par « modélisation moléculaire empirique » ou « ab-initio », la géométrie 3D de la molécule [24].

II.3.4 Relation structure-activité tridimensionnel 3D-QSAR

3D-QSAR est un terme large qui inclut toutes les méthodes QSAR qui corrélient les propriétés macroscopiques des cibles avec des descripteurs calculés basés sur des

Chapitre II | Aspect théorique et méthodologie

atomes dérivés de la représentation spatiale (tridimensionnelle) des structures moléculaires. Cette méthode est apparue comme une extension naturelle des approches QSAR classiques mises au point par Hansch et Free-Wilson [25].

Des modèles 3D-QDAR dit « receptor dependent » (RD-QSAR) peuvent être mis en œuvre lorsque la structure 3D de la cible biologique est résolue [26]. Des approches 3DQSAR ont été développées pour corrélérer l'activité biologique d'une large gamme de composés actifs de référence avec l'arrangement spatial de nombreuses propriétés de la molécule telles que les propriétés stériques, lipophiliques et électronique et pour fournir des indications pour l'optimisation par pharmacomodulation et la conception de nouveaux composés avec des profils d'activité améliorés [27].

Actuellement différentes méthodes 3D-QSAR sont utilisées parmi lesquelles CoMFA (Comparative Molecular Field Analysis), CoMSIA (Comparative Molecular Similarity Indices Analysis) [28].

II.3.4.1 Analyse comparative des champs moléculaires CoMFA

La méthode CoMFA a été la première approche 3D-QSAR développée. L'idée de base des études CoMFA est que les différences de bioactivité entre les molécules s'expliquent souvent par des différences dans la forme et la force des champs d'interaction non covalents entourant les molécules. En d'autres termes, les champs stériques et électroniques seraient suffisants pour comprendre les propriétés biologiques d'un ensemble de composés [29].

Le CoMFA, est une méthode qui reflète l'interaction sans liaison entre le récepteur et le ligand, est largement utilisée dans la conception des médicaments [30].

II.3.4.2 Analyse comparative d'indices de similarité moléculaire CoMSIA

La méthode CoMSIA est une extension de CoMFA qui utilise, en plus des champs d'interaction stérique et électrostatique, un champ d'interaction lipophile, un champ « accepteur de liaison hydrogène » et un champ « donneur de liaison hydrogène ». Les deux techniques diffèrent également dans la manière dont sont implantés les champs d'interaction moléculaires. Elles donnent généralement des résultats comparables mais les modèles CoMSIA sont souvent plus riches et plus faciles à interpréter [31].

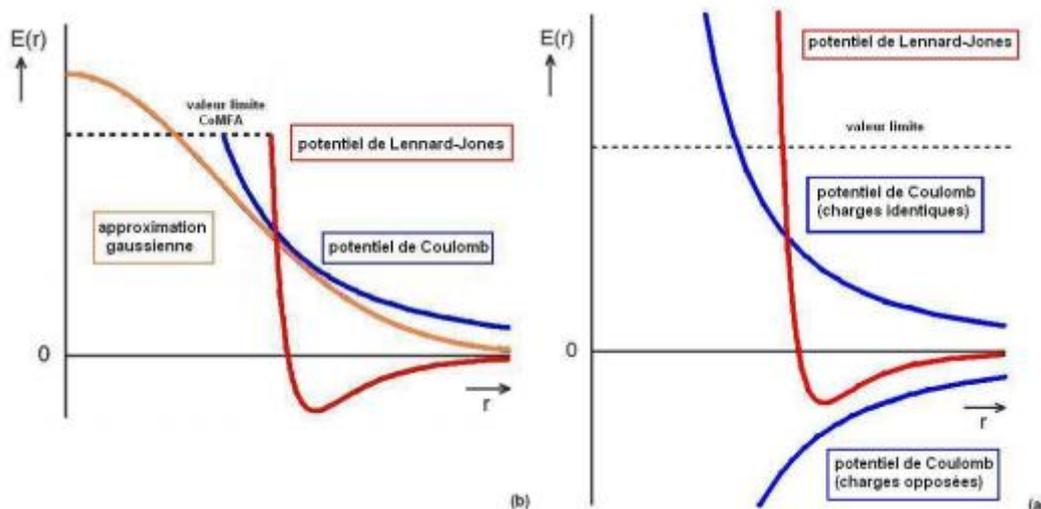


Figure II. 5 : (a) Courbes des potentiels de Lennard-Jones (rouge) et Coulomb (bleu) utilisées dans les études CoMFA et définition d'une valeur limite supérieure. (b) La fonction gaussienne en forme de cloche des champs SEAL (orange) utilisée lors des études CoMSIA est une bonne approximation des potentiels de Lennard-Jones et Coulomb tout en présentant l'avantage d'être plus. [19]

II.3.5 Méthodes statistiques

Le but d'une analyse statistique précise est de "démêler" ces descripteurs et d'identifier les descripteurs qui sont en corrélation avec la variable cible, générant des signaux, et les descripteurs qui ne sont pas corrélés avec la variable cible, génèrent le signal. L'analyse statistique permet également d'identifier des descripteurs corrélés entre eux afin de ne garder que les principaux et réduire ainsi la redondance d'informations.

L'analyse statistique détermine et quantifie les corrélations entre les descripteurs et la variable cible. Elle indique également la contribution relative de chaque descripteur dans l'explication globale de l'activité. Le modèle statistique est une équation donnant la valeur de la variable cible en fonction de la somme des valeurs pondérées des descripteurs. [32]

II.3.5.1 Régression linéaire multiple (MLR)

Dans le cas où nous considérons plusieurs variables explicatives simultanément nous obtenons une généralisation du modèle, examiné précédemment. Cela donne lieu au modèle :

Chapitre II | Aspect théorique et méthodologie

$$E = \left(\frac{Y}{x_1} = x_1, \dots, X_k = x_k \right) = B_0 + B_1 X_1 + \dots + B_k X_k \dots (2)$$

Où x_1, \dots, x_k sont des valeurs fixes des variables "indépendantes" X_1, \dots, X_k . Pareil modèle est appelé modèle de régression linéaire multiple. [33]

II.3.5.2 La régression en composante principale(PCR)

La PCR est un outil de simplification qui permet d'identifier les dimensions essentielles d'un problème multivarié et de transposer les données dans ces dimensions principales. [31]

II.3.5.3 La régression des moindres carrés partiels (PLS)

PLS fournit une solution statistiquement robuste même lorsque les variables indépendantes sont fortement corrélées entre elles ou lorsque les variables indépendantes dépassent le nombre d'observations. PLS est une méthode de régression itérative qui produit ses solutions basées sur la transformation linéaire d'un grand nombre de descripteurs originaux en un petit nombre de nouveaux termes orthogonaux appelés variables latentes. Ainsi, cette méthode est comptée comme statistique standard.

II.3.5.4 Régression linéaire simple (SLR)

Cette méthode effectue comme un calcul de régression linéaire standard dans la génération du modèle QSAR sous la forme d'équations qui incluent un seul descripteur indépendant x et y comme variable dépendante. Cette technique s'avère très prometteuse pour générer des relations de structure et d'activité en explorant certains des descripteurs les plus importants utilisés pour gouverner l'activité, alors que certaines des interactions de plusieurs descripteurs ont été négligées. La régression linéaire simple peut être exprimée par l'équation 3 :

$$y = a + bx \dots (3)$$

Où y est la variable dépendante, x est la variable indépendante, a est la constante, b est le coefficient de régression [34].

II.3.6 Coefficients et tests statistiques standards

La qualité du modèle est généralement visualisée sur un diagramme de dispersion, sur lequel sont portées les valeurs calculées de la propriété (activité biologique), en

Chapitre II | Aspect théorique et méthodologie

fonction de celles expérimentales. La qualité de la modélisation est meilleure lorsque les points de ce graphique sont proches de la droite d'ajustement. L'ajustement des points à cette droite peut être évalué par le coefficient de détermination R^2 :

$$R^2 = 1 - \frac{\sum(Y_i - \hat{Y}_i)^2}{\sum(Y_i - \bar{Y})^2} \dots \dots \dots (4)$$

Où :

Y : La valeur expérimentale de l'activité.

\hat{Y} : La valeur calculée de l'activité.

\bar{Y} : La valeur moyenne des valeurs calculées de l'activité.

Plus la valeur de R^2 sera proche de 1 plus les valeurs calculées et observées sont corrélées.

La division standard **S** est un autre indicateur statistique utilisé :

$$s = \sqrt{\frac{\sum(\hat{Y}_i - Y_i)^2}{n - p - 1}} \dots \dots \dots (5)$$

Où n est le nombre de données d'apprentissage et p le nombre de descripteurs utilisés dans la construction du modèle. L'indice de Fisher F est également employé afin de mesurer le niveau de signification statistique du modèle, c'est-à-dire la qualité du choix des descripteurs constituant le modèle.

$$F = \frac{\sum((\hat{Y}_i - \bar{Y})^2 (n - p - 1))}{(Y_i - \hat{Y}_i)^2 \cdot n} \dots \dots \dots (6)$$

La pertinence des descripteurs dans le modèle est évaluée par t-test de student en testant l'hypothèse nulle qui considère le descripteur comme non significatif. Pour une régression linéaire multiple, on suppose que le coefficient a_i , qui lui est associé, est nul. Cette hypothèse est rejetée (avec un intervalle de confiance α) si le ratio t_i entre a_i et son erreur type $S(a_i)$ atteint la valeur du fractile d'ordre $(1 - \alpha/2)$ de la loi de student à $(p - n - 2)$ degrés de liberté [35].

$$t_i = \frac{a_i}{s(a_i)} > t_{1 - \frac{\alpha}{2}}^{p - n - 2} \dots \dots \dots (7)$$

II.3.7 Validation du model

II.3.7.1 Validation interne

Quel que soit le but ultime du modèle QSAR, il doit être obligatoirement validé avant d'être interprété ou utilisé à fins prédictives. Il existe différentes solutions pour

Chapitre II | Aspect théorique et méthodologie

s'assurer de validité d'un modèle. La validation croisée LOO (leave-one-out) est un processus qui permet de tester la précision prédictive d'un modèle, cette méthode basée sur le calcul de quelques paramètres statistiques tels que : PRESS, TSS, SPRESS, R^2_{cv} et R^2_{adj} ; ces paramètres sont calculés à partir des équations suivantes :

$$PRESS = \sum(Y_{obs} - Y_{cal})^2 \dots\dots (8)$$

$$TSS = \sum \sum (Y_{obs} - \bar{Y})^2 \dots\dots\dots (9)$$

$$R^2_{adj} = 1 - \frac{n-1}{n-k} (1 - R^2) \dots\dots (10)$$

$$SPRESS = \sqrt{\frac{PRESS}{n}} \dots\dots\dots (11)$$

$$R^2_{cv} = 1 - \frac{PRESS}{TSS} \dots\dots (12)$$

$$PE = 0.6745 \frac{(1-R^2)}{\sqrt{n}} \dots\dots (13)$$

n : nombre de molécules de la série étudiée.

y : est la valeur moyenne des valeurs prédites.

p : est le nombre de variable indépendant (les descripteurs).

PRESS : somme des carrés des écarts entre les valeurs observées et les valeurs prévues à partir du modèle.

TSS : somme des carrés des distances des valeurs observées pour une variable par rapport à la moyenne de cette variable, la somme des carrés permet de mesurer la variation totale dans une variable.

SPRESS : la capacité prédictive des modèles est évaluée par l'erreur de racine-carrée moyenne.

R^2_{adj} : Estimation de la qualité d'ajustement du modèle à la population.

R^2_{cv} : est la variation de la statistique du R^2 obtenue en ajoutant ou en enlevant une variable indépendante.

Chapitre II | Aspect théorique et méthodologie

II.3.7.2 Validation externe

Cette méthode consiste à prédire l'activité d'une série de molécules appelée généralement série de test qui ne sont pas dans la série de développement du modèle, cette validation est caractérisée par le paramètre R^2_{test} . Récemment plusieurs études ont montré l'insuffisance des paramètres R^2 , R^2_{cv} pour vérifier le pouvoir prédictif des modèles QSAR. Par conséquent, d'autres paramètres doivent être vérifiés pour cet objectif. Ces paramètres sont connus sous le nom « critères de validation externe » ou souvent appelés « critères de Trophsa ».

Critères validation externe (série de test) :

$$R^2 > 0.6$$

$$R^2_{CV} > 0.6$$

$$\frac{R^2 - R^2_o}{R^2} < 0.1 \quad \text{et} \quad 0.85 \leq K \leq 1.15$$

$$\frac{R^2 - R'^2_o}{R^2} < 0.1 \quad \text{et} \quad 0.85 \leq K' \leq 1.15$$

$$|R^2 - R^2_o| \leq 0.3$$

Avec :

R^2 : Coefficient de corrélation pour les molécules de la série de test.

R^2_o : Coefficient de corrélation entre les valeurs prédites et expérimentales pour la série de test.

R'^2_o : Coefficient de corrélation entre les valeurs expérimentales et prédites pour la série de test.

K : est la constante de la droite (à l'origine) de corrélation (valeurs prédites en fonction des valeurs expérimentales)

K' : est la constante de la droite (à l'origine) de corrélation (valeurs expérimentales en fonction des valeurs prédites).[\[33\]](#)

II.3.7.3 Test de randomisation

Le test de randomisation permet d'affirmer que la corrélation de chance ne joue aucun rôle durant le développement du modèle. Ces tests sont exécutés quantitativement

Chapitre II | Aspect théorique et méthodologie

avec les modèles de QSAR et qualitativement avec les modèles issus de la classification. Les observations sont aléatoirement désorganisées dix fois. C'est-à-dire que la colonne des observations (propriétés) sera changée aléatoirement, en revanche la colonne des descripteurs reste inchangée. A la fin, on obtient dix modèles avec des caractéristiques statistiques spécifiques¹⁸. La supposition sous-jacente de l'essai de randomisation est la suivante : Si les capacités prédictives du modèle ne sont pas dues aux corrélations de chance, alors la désorganisation aléatoire des observations conduira à des modèles (quantitatifs ou qualitatifs) de prévisions faibles, et vice versa.

II.3.8 Domaine d'applicabilité

L'établissement du domaine d'applicabilité pour chaque modèle constitue un des problèmes les plus importants dans l'analyse de QSAR. L'absence de ce domaine admet que chaque modèle de QSAR peut formellement prévoir l'activité d'un produit chimique même si sa structure est complètement différente de ceux inclus dans le sous ensemble (TSET). Ainsi, l'absence du domaine d'applicabilité comme composant obligatoire de n'importe quel modèle de QSAR mènerait à l'extrapolation injustifiée du modèle dans l'espace de chimie et, en conséquence, avec une probabilité élevée des prévisions imprécises. L'analyse du domaine d'applicabilité est réalisée à l'aide du graphe de Williams. Ce dernier est une représentation graphique des valeurs résiduelles normalisées δ_i , pour chaque composé de l'ensemble (TSET), en fonction de leurs valeurs du levier h_{ii} . Le levier h_{ii} de l'observation i est lue sur la diagonale principale de la matrice H , dite Hat Matrix, et définie de la manière suivante :

$$H = X(X^T X)^{-1} X^T \dots \dots (14)$$

$$H_{i=X_i} = (X X^T)^{-1} x_i (i = 1 \dots n) \dots \dots (15)$$

Où x_i est le rang i du vecteur des descripteurs du composé. X est la matrice du modèle contenant toutes les valeurs liées aux composés de l'ensemble TSET. L'exposant T réfère à la matrice / vecteur transposé.

La valeur critique h^* est définie comme suit :

$$h^* = 3\bar{h} = 3 \frac{\sum_i h_i}{n} = \frac{3p'}{n} \quad (i = 1 \dots n) \dots \dots (16)$$

n : nombre des composés dans l'ensemble TSET.

Chapitre II | Aspect théorique et méthodologie

p' : nombre des paramètres ajustés.

Les valeurs h_i peuvent être calculées pour le data TSET du modèle, ainsi que pour des nouvelles structures proposées. [36]

II.4 Docking

II.4.1 Définition

Le docking moléculaire est le nom des simulations moléculaires dans lesquelles différentes approches sont combinées pour étudier les modes d'interactions pharmacologiques entre deux molécules un récepteur macromoléculaire (une protéine cible) et une petite molécule ligand. L'objectif fondamental de l'amarrage moléculaire est de prédire la conformation définie par la position et l'orientation relative les plus favorables du ligand au sein de son récepteur. [37]

Avec le développement des outils informatiques au cours des 20 dernières années, la modélisation moléculaire et plus précisément le docking moléculaire est rapidement entré dans le domaine de la recherche biologique. [38]

La cristallographie aux rayons X (rayons X) et la résonance magnétique nucléaire (RMN) sont les deux principales techniques permettant de décrire à un niveau de résolution atomique comment deux molécules interagissent ces méthodes expérimentales ont toutefois chacune leurs limitations et restent difficiles et coûteuses à mettre en place. L'amarrage moléculaire, ou docking, est une approche informatique qui représente une alternative complémentaire à ces méthodes expérimentales [39].

II.4.2 Principe

Fondamentalement, l'amarrage se compose de deux étapes :

La première étape (le docking) est l'étape de sélection, qui consiste à placer le ligand dans le site actif de la protéine et à échantillonner les conformations, positions et orientations (poses) possibles, en ne retenant que celle qui représentent les modes d'interactions les plus favorables.

La deuxième (le scoring) est l'étape de classement, qui consiste à évaluer l'affinité entre le ligand et la protéine et de donner un score aux poses obtenues lors de la phase de docking. Ce score permettra de retenir la meilleure pose parmi toutes celles proposées [40].

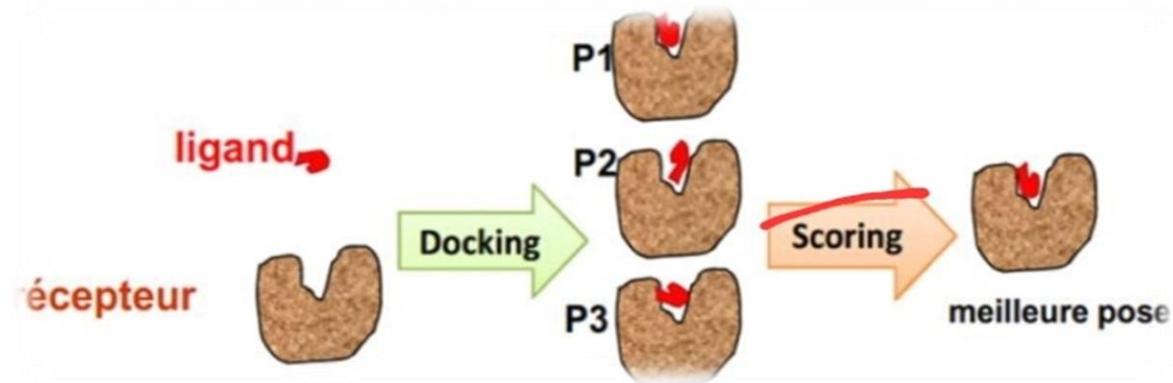


Figure II. 6: Principe générale d'un programme de docking

II.4.3 Les types de docking

Les méthodes d'amarrage peuvent être classées en trois catégories en fonction de la flexibilité du ligand, des algorithmes utilisés pour rechercher les poses possibles d'un ligand et les fonctions de score permettant d'évaluer l'affinité de liaison de chacune de ces poses.

II.4.3.1 Docking ligand rigide

Où la protéine et le ligand sont considérés comme complètement rigides. Ainsi, seuls les degrés de liberté translationnels et rotationnels du ligand relativement au récepteur sont explorés. Cette simplification s'apparente à considérer un modèle de liaison de type « serrure-clé » en ce que ni le ligand ni le récepteur ne subissent de réarrangements conformationnels après leur interaction. Le docking rigide est souvent utilisé pour l'amarrage entre deux macromolécules (docking protéine-protéine ou protéine-/acide nucléique structuré) dont les degrés de liberté sont trop importants pour effectuer un échantillonnage conformationnel efficace en un temps de calcul raisonnable.

II.4.3.2 Docking ligand flexible

L'un des enjeux majeurs des méthodes de docking flexibles est d'explorer l'espace conformationnel des ligands afin de déterminer les bonnes poses du ligand dans le site actif de la protéine d'une part ; et d'autre part de trouver les modes de liaison correspondant à une faible énergie libre de liaison. [41]

Chapitre II | Aspect théorique et méthodologie

II.4.3.3 Docking ligand semi-flexible

Le docking semi-flexible est « asymétrique » et est souvent utilisée pour l'amarrage protéine-ligand, les ligands sont considérés comme flexibles, les protéines sont maintenues rigides. [42]

Lorsque l'espace conformationnel des ligands est exploré, le nombre de degrés de liberté de l'espace de recherche peut être conséquent dans le cas de molécules très flexibles dans un tel contexte, l'emploi de méthodes de recherche exhaustives apparaît souvent inapproprié car nécessitant des simplifications importantes au niveau de l'échantillonnage. Un autre algorithme dit de fragmentation est utilisé pour construire progressivement le ligand dans le site actif de la protéine [43].

II.4.4 Les outils de docking

II.4.4.1 Récepteur

Un récepteur est une macromolécule généralement une protéine (A). La Protein Data Bank (PDB) est un référentiel mondial d'informations sur la structure tridimensionnelle des macromolécules biologiques : protéines, essentiellement et des acides nucléiques. Ces molécules proviennent de tous les règnes biologiques. Les structures tridimensionnelles sont principalement obtenues par analyse par diffraction des rayons. Autres structures par résonance magnétique nucléaire (RMN) ou modélisation moléculaire [29].

II.4.4.2 Ligand

Le ligand est généralement une petite molécule étrangère flexible. Dans l'amarrage moléculaire, la sélection des ligands est une étape très importante. [45] Il existe maintenant deux façons d'obtenir la structure chimique d'un ligand donné :

- ✓ La Première est généralement d'aspect commercial, et constituée de bases structurales chimiques appelées chimiothèques ou espaces chimique. [46]
- ✓ Le second moyen est d'utiliser des ligands de la PDB ou de la littérature qui peuvent être conçus, optimisés et enregistrés dans différents formats (pdb, mol, mol2, etc.). [47]

Chapitre II | Aspect théorique et méthodologie

II.4.4.3 Programme

Actuellement, un grand nombre de programmes d'amarrage moléculaire (commercial ou libre) sont disponibles. Des exemples de ceux-ci incluent Auto Dock, Flexx, Gold, Dock et Surfex. [48]

Ils diffèrent par la manière dont le système moléculaire est représenté et la manière de déterminer le score de docking (fonction de score). [40]

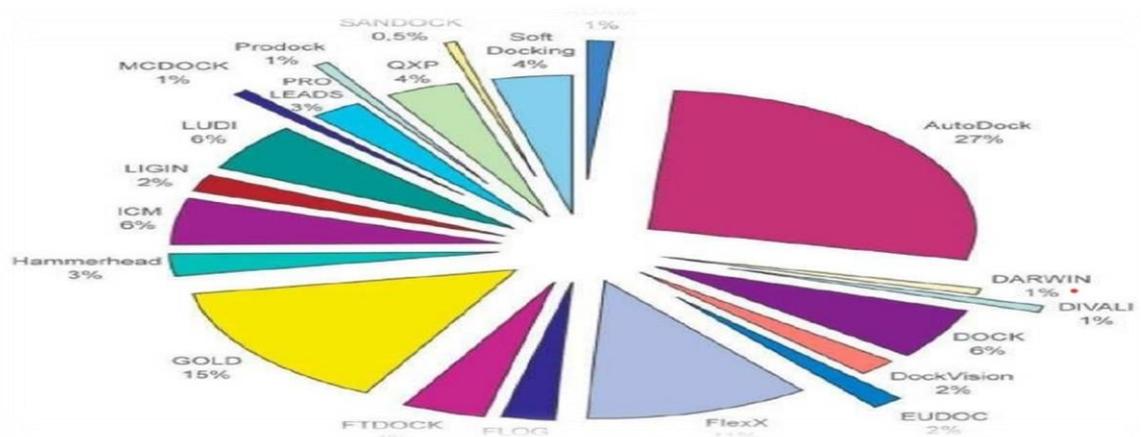


Figure II. 7 : Les programmes de docking les plus cités[49]

II.4.5 Fonctions de score

Une fois les conformations du ligand (générées) acceptées par les différentes approches, leurs affinités pour le récepteur doivent être évaluées. Celles-ci sont appelées fonctions de score ou fonctions objectives, car elles évaluent les résultats de la recherche et attribuent la meilleure énergie (meilleur score) à la configuration de ligand la plus précise (selon la recherche). La fonction de score est très importante dans tout protocole de docking. Cependant, l'utilisation d'une fonction de score très précise n'est pas possible à cause du coût computationnel. Par conséquent, un certain nombre de simplifications et d'approximations sont faites pour réduire la complexité du problème et au moins trouver un équilibre entre la vitesse de calcul et l'exactitude des résultats. Une fonction de score doit être efficace et sélective, elle doit diriger la recherche en fournissant un gradient d'énergie, et déterminer le mode exact d'interaction entre un groupe de leurs [2]

✚ Les fonctions de score utilisées peuvent être classées en quatre catégories :

Chapitre II | Aspect théorique et méthodologie

II.4.5.1 Fonctions de score basées sur les champs de forces

Les fonctions de score basées sur un champ de force calculent, selon la mécanique moléculaire, l'énergie d'interaction du complexe et l'énergie interne du ligand. Les interactions ligand-récepteur incluent souvent Vander Waals et électrostatiques. L'énergie interne d'un ligand s'écrit souvent de la même manière [42].

II.4.5.2 Fonctions de score empiriques

L'idée de base des fonctions de score empiriques est que les énergies d'interaction du complexe récepteur-ligand peuvent être comprises comme la somme des interactions chimiques locales. En d'autres termes, les fonctions de score empiriques visent à reproduire des données expérimentales d'énergie de liaison, et elles utilisent la somme de plusieurs termes individuels décrivant différents types d'interactions moléculaires pondérés par les coefficients. L'avantage d'utiliser des fonctions de score empiriques est que leur forme est plus simple que celles basées sur des champs de force, leurs termes sont faciles à déterminer et le temps de calcul est relativement rapide [9].

II.4.5.3 Fonctions de score basées sur les données (knowledge-based)

Ces fonctions proviennent de l'analyse de la structure tridimensionnelle du complexe ligand-protéine déterminé expérimentalement. Les règles qui déterminent la géométrie préférée des interactions sont déduites de ces structures par des moyens statistiques. Cette alternative aux fonctions empiriques est plus tolérante quant aux interactions présentes au sein du complexe. Leurs expressions sont moins strictes que dans le cas des fonctions empiriques, les fonctions PMF sont de ce type [50].

II.4.5.4 Fonctions de score basées sur des consensus

Les fonctions de score consensus, combinent les informations obtenues à partir des différents scores, pour compenser les erreurs des fonctions de score individuelles. Ces fonctions permettent une meilleure évaluation énergétique des interactions protéine-ligand que les fonctions individuelles. Un exemple de fonction de score de consensus est X-CSORE qui combine PMF et ChemScore [2].

II.4.6 Algorithme de recherche

Un algorithme est une méthode utilisée pour résoudre un problème particulier dont nous sommes sûrs qu'il trouvera toujours la réponse dans un temps d'exécution fini.

Chapitre II | Aspect théorique et méthodologie

Des algorithmes ont été conçus pour rechercher objectivement, rapidement et efficacement les modes de liaison récepteur-ligand les plus favorables la prédiction de la conformation du ligand dans le site actif de la protéine est le plus grand défi du design des drogues basées sur la structure. Le rôle des algorithmes de docking désignés à exécuter cette tâche est divisé en deux parties essentielles :

Trouver toutes les conformations, translations, rotations de ligands dans le site actif d'une protéine en un temps d'exécution très court.

Calculer l'énergie utilisée pour évaluer les interactions protéine-ligand et classer les solutions [29].

II.4.7 Les interactions moléculaires

Les interactions moléculaires sont de type attractif ou répulsif, de nature non liante (non covalente) ou liante.

II.4.7.1 Interactions de van der Waals

Ce sont des interactions de faible intensité entre les dipôles électriques et produisent un dipôle instantané formé par la différence d'électronégativité, créant des pôles positifs et négatifs.

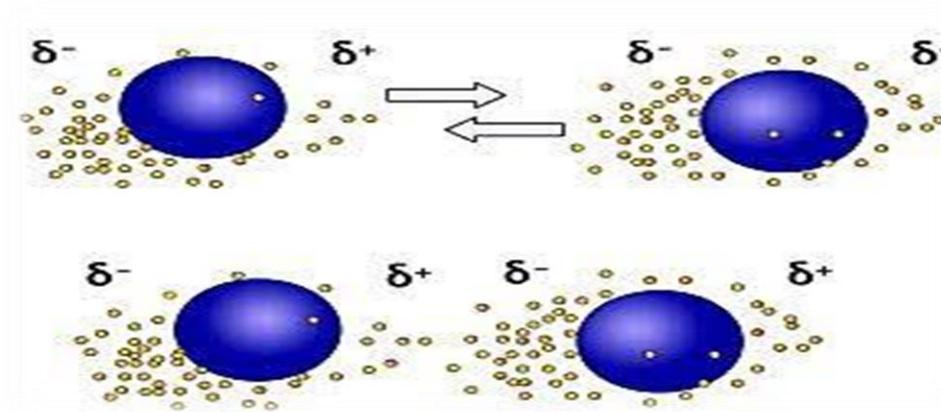


Figure II. 8 : Interaction de type van der waals

II.4.7.2 Liaisons hydrogènes

La liaison hydrogène est une interaction stabilisante entre deux atomes, elle a une très faible énergie et fonctionne à de très courtes distances. Elle se forme entre l'atome d'hydrogène d'une molécule polaire (accepteur) et un atome très électronégatif porteur

Chapitre II | Aspect théorique et méthodologie

d'une paire non liante (donneur) constituée essentiellement d'azote, d'oxygène, de fluor et de chlore [50].

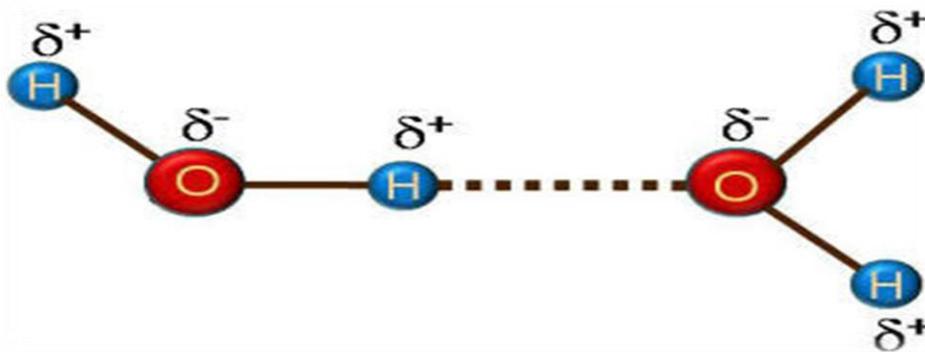


Figure II. 9 : la liaison hydrogène

II.4.7.3 Interactions hydrophobes

Les molécules dépourvues de groupes chargés ou d'atomes capables de former des liaisons hydrogène ne peuvent donc pas s'hydrater ; pour cette raison, ils sont appelés substances hydrophobes [51].

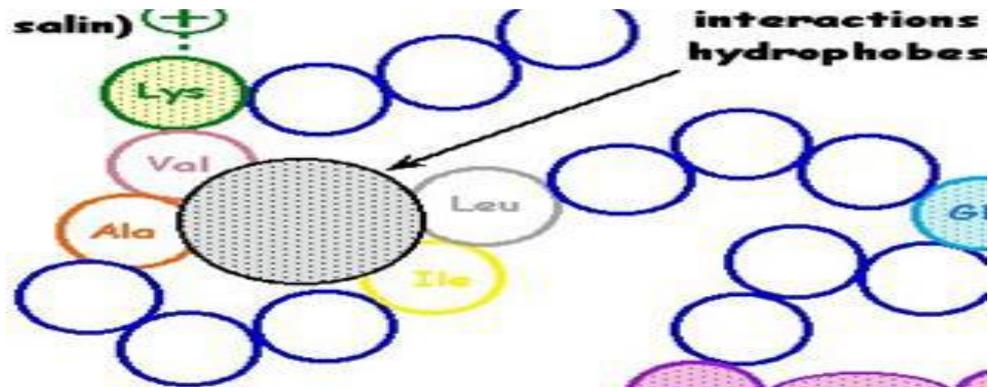


Figure II. 10 : Interactions hydrophobes

II.4.7.4 Interactions électrostatiques

Elles agissent à plus grande distance entre dipôles chargés [51].

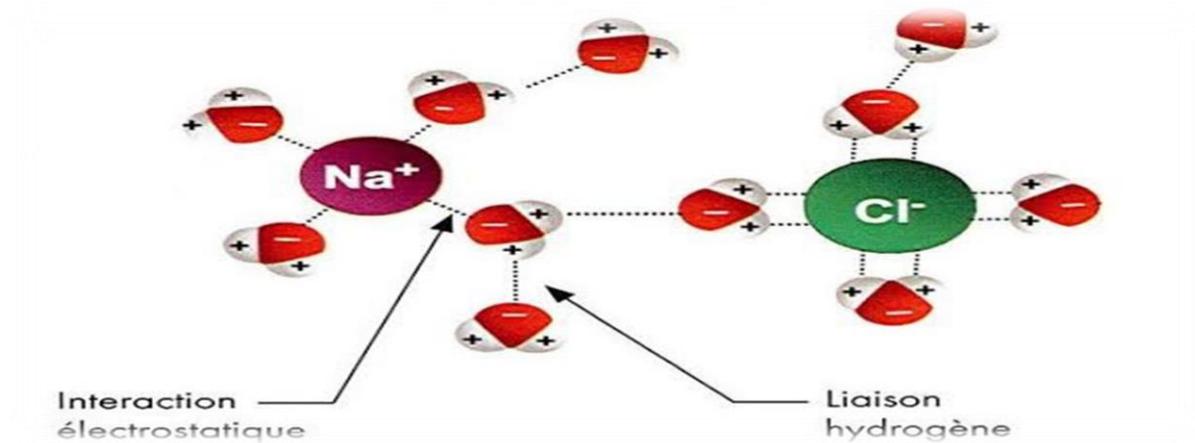


Figure II. 11 : Interactions électrostatiques

II.5 ADME-Tox

ADME est un acronyme de quatre lettres d’Absorption, de Distribution, de Métabolisme et d’Excrétion, qui décrit le mouvement des molécules dans le corps dans l’espace et dans le temps connu sous le nom de "pharmacocinétique". C'est un concept important qui décrit l'impact potentiel d'un produit chimique ou d'un médicament sur un système vivant dans le contexte de la biologie cellulaire et de la biochimie. En effet, le mouvement et le métabolisme des molécules sont déterminés par les propriétés physico-chimiques de la molécule ainsi que du système hôte [50].

Actuellement le développement de nouveaux médicaments n’est plus uniquement basé sur la perpétuelle augmentation de l’activité vis-à-vis d’une cible spécifique. En effet les paramètres ADMET doivent être pris en compte dès les premières étapes de la recherche afin d’éviter l’échec des médicaments dans ces étapes plus avancées du développement et ainsi de minimiser les pertes que cela induit [52].

II.5.1 Les propriétés ADME-Tox

Un médicament efficace doit aussi avoir d’autres caractéristiques. Il doit être facile à administrer et doit atteindre sa cible en concentration suffisante pour être efficace.

Chapitre II | Aspect théorique et méthodologie

II.5.1.1 Propriétés physicochimiques

II.5.1.1.1 La règle de lipinski (règle 5)

Cette règle décrit un ensemble de critères, permettant d'estimer la biodisponibilité d'un composé par voie orale à partir de sa structure bidimensionnelle (2D). Les critères sont :

PM : le poids moléculaire du composé ne doit pas être supérieur à 500 daltons (Da).

LogP : le coefficient de partition doit être inférieur ou égale à 5

nOH, NH : le nombre de donneurs de liaisons hydrogène doit être inférieure ou égale à 5.

nO, N : le nombre d'accepteurs de liaisons hydrogène doit être inférieure ou égale à 10. [38]

II.5.1.1.2 La règle de Veber

Des compléments ont été apportés, notamment par Veber :

- Le nombre de liaisons de rotation (FRB) est < 10 ;
- La surface polaire de la molécule (PSA) est $< 140 \text{ \AA}^2$.

La surface polaire est représentée par la somme des surfaces des atomes polaires de la molécule (calcul basé sur la topologie de la molécule ou TPSA) et permet de prédire l'absorption intestinale et le passage de la barrière hématoencéphalique. [50]

II.5.1.2 Propriétés pharmacocinétiques et toxicité

II.5.1.2.1 Absorption

L'absorption correspond à la pénétration du médicament dans l'organisme [53].

Autrement dit, l'absorption correspond à l'ensemble des phénomènes intervenant dans le transfert du principe actif médicamenteux depuis son site d'administration jusqu'à la circulation sanguine.

II.5.1.2.2 Distribution

La distribution est fonction de la capacité du médicament à franchir les barrières qui peuvent être franchies par diffusion passive ou par l'action de transporteurs [54].

Chapitre II | Aspect théorique et méthodologie

II.5.1.2.3 Métabolisme

Le métabolisme des médicaments est généralement séparé en deux étapes. Durant la première étape les molécules sont principalement oxydées pour former des composés plus polaires et donc plus soluble. Ce processus est souvent suivi d'une deuxième étape de conjugaison. Les métabolites issus de ces différentes réactions peuvent avoir des propriétés différentes comparées au composé initial [52].

II.5.1.2.4 Excrétion

Elimination se définit comme le volume de plasma contenant la quantité de médicament éliminée par unité de temps. Si, stricto sensu, la clairance d'un médicament peut être le rénale sont, habituellement, les deux principalement à prendre en compte dans l'étude des médicaments [54].

II.5.1.2.5 Toxicité

La toxicité d'un candidat-médicament est l'un des paramètres les plus redoutés par les développeurs, surtout lorsqu'il entre en phases cliniques. En effet, un candidat-médicament présentant des effets secondaires graves lors des phases cliniques et immédiatement abandonné, et ce généralement de manière définitive. Il est donc très important de tenter de prédire la toxicité d'un composé à partir de sa structure lors des phases précoces de développement R et D [6].

Références

- [1] J.G. Lombardino, J.A. III Lowe (2004). The role of the medicinal chemist in drug discovery-then and now, *Nat rev drug Discov*, 3,853-862.
- [2] Lakehal.Saoussene, thèse de doctorat, Etude de docking et synthèse de dérivés de Xanthone : voie d'accès à de nouveaux inhibiteurs de l'a-glucosidase, université Badji Moukhtar-annaba,2016
- [3] Jean. Luc Galzi, Marcel.Hibert, Dagmar.demey, jacques. Haich. (2005). Comment entrer en clinique ? l'urgence de la découverte de candidats médicaments,24(256), 1.
- [4] Hanson. (2020). Nouvelles cibles et perspectives thérapeutiques vers une médecine de précision,5(6), 460.
- [5] Corr, P.W., D. (2009). The pathway from Idea to Regulatory Approval: Examples for Drug Development, in *Conflict of Interest in Medical Research, Education and Practice*, E.a.P. Bernard Lo and Larykun J Field. Institute of Medicine (US) Committee on Conflict of Interest in Medical Research, Editor. National Academy Press (US).
- [6] Owens, J (2007). Target validation: Determining druggability. *Nature Reviews Drug Discovery*, 6, 187.
- [7] Jorgensen, W. L (2004). The Many Roles of Computation in Drug Discovery. *Science*, 303 (5665), 1813–1818. <https://doi.org/10.1126/science.1096361>.
- [8] Manon.Reau, thèse pour obtenir le grade de docteur du Conservatoire National des Arts et Métiers- CNAM, importance des données inactives dans les modèles :application aux méthodes de criblage virtuel en santé humaine et environnementale, Ecole doctorale sciences des métiers de l'ingénieur génomique bio-informatique et chimie moléculaire,2019.
- [9] Dr Régis.P Radormecker et Edith.M Sepulchre (2013). Actualité de la molécule au médicament : comment ça se passe ?56(5), page B.
- [10] Zerroug.Anfel, thèse pour l'obtention du diplôme de doctorat en chimie, analyse in silico de plusieurs séries de pharmaco molécules hétérocycliques appliquée à la conception de médicaments, université Mohammed Kheider-Biskra ,2020.

Chapitre II | Aspect théorique et méthodologie

- [11] Guillaume. Journot, Chloé. Copin, Stéphane. Couillard. (2017). Le développement chimique (1/3 :de la découverte d'un principe actif à la commercialisation d'un médicament.
- [12] Sophie.Gourgou, Xavier. Paoletti, Simone.Mathoulin-Pélissier (2021) : méthodes biostatistiques appliquées à la recherche clinique en cancérologie, Paris-éditions johm libbey eurotext.
- [13] Ghemtio. Wafo Leo Aymar, thèse pour l'obtention du titre de docteur, simulation numérique et approche orientée connaissance pour la découverte de nouvelles molécules thérapeutiques, université Henri Poincaré-Nancy,2010.
- [14] Tanrikulu, Y.; Kruger, B.; Proschak, E (2013). The holistic integration of virtual screening in drug discovery. *Drug Discov Today*. 18(7-8): 358-64.
- [15] Horvath, D. A (1997). virtual screening approach applied to the search for trypanothione reductase inhibitors. *J Med Chem*. 40(15): 2412-23.
- [16]Hansen OC. Quantitative structure-activity relationships (QSAR) and pesticides: Ministry of the Environment, Environmental Protection Agency; 2004.
- [17]Brown AC, Fraser TR. V.—On the connection between chemical constitution and physiological action. Part. I.—On the physiological action of the salts of the ammonium bases, derived from strychnia, brucia, thebaia, codeia, morphia, and nicotia. *Earth and Environmental Science Transactions of the Royal Society of Edinburgh*.1868;25(1):151-203.
- [18] Free SM, Wilson JW (1964). A mathematical contribution to structure-activity studies. *Journal of Medicinal Chemistry*. 7(4):395-9.
- [19] Aid. Aicha, Ben. Seghier Fatma Zahra. Conception de nouvelles molécules à activité anti-oxydante par des études 3D QSAR, université Mohamed kheider-biskra, 2021
- [20] Debnath AK (2001). Quantitative structure-activity relationship (QSAR) paradigm--Hansch era to new millennium. *Mini reviews in medicinal chemistry*. ;1(2) :187-95.
- [21] M. Karelson —Molecular descriptors in QSAR/QSPRI, Wiley, New York, 2000.
- [22] Errahoui née Bellifa. Khadidja, thèse pour l'obtention du diplôme de doctorat en chimie physique, études des relations quantitatives structure-toxicité des composés

Chapitre II | Aspect théorique et méthodologie

chimiques à l'aide des descripteurs moléculaires « modélisation QSAR », université Abou Bekr Belkaid-Tlemcen, 2015.

[23] Wiener, H (1947). Structural determination of paraffin boiling points. *Journal of Chemical Information and Computer Sciences*. 69, 17-20.

[24] P. Labute (2000). A widely applicable set of descriptors, *Journal of Molecular Graphics and Modelling*, 18, 464–477.

[25] J. Verma, V. Khedkar, and E. Coutinho (2010). “3D-QSAR in Drug Design - A Review,” *Curr. Top. Med. Chem.* 10(1), 95–115. DOI: 10.2174/156802610790232260.

[26] J. Verma, V. Khedkar, and E. Coutinho (2010). “3D-QSAR in Drug Design - A Review,” *Curr. Top. Med. Chem.* 10, 95–115.

[27] T. Scior, J. L. Medina-Franco and Q. T. Do, *Curr Med Chem*, 2009.16. 4297-4313.

[28] Richards, W. G. The dominant Role of Shape Similarity and Dissimilarity in QSAR, 10th European Symposium on SAR: QSAR and Molecular Modelling. Barcelone, 4-9 Septembre, 1994.

[29] Sippl, W (2010). 3D-QSAR - Applications, recent advances, and limitations, in *Recent Advances in QSAR Studies Methods and Applications*, T.L. Puzyn, K.; Cronin, M.T.D., Editor. p. 414.

[30] Abed. Rahma, Belkaibech. Ikram, Etude 3D-QSAR et docking moléculaire de dérivés de pyrazoline l'activité antimicrobienne contre la souche HM1: IMSSD'E. *Histolytica*, Université Mohammed Boudiaf-Msila, 2022

[31] A. Fortuné, “Techniques de Modélisation Moléculaire appliquées à l'Etude et à l'Optimisation de Molécules Immunogènes et de Modulateurs de la Chimiorésistance.” Université Joseph-Fourier-Grenoble I, 2006.

[32] P. Khadikar, M. Jaiswal, M. Gupta, D. Mandloi, and R. S. Sisodia (2005). “QSAR studies on 1, 2-dithiole-3-thiones: modeling of lipophilicity, quinone reductase specific activity, and production of growth hormone,” *Bioorg. Med. Chem. Lett.* 15(4), 1249–1255,

Chapitre II | Aspect théorique et méthodologie

[33] Hezil. Fouzia, Louar.Wissam. Etude théorique pour évaluer la toxicité des composés organiques aromatiques, université Larbi Ben M'hidi-Oum el Bouaghi, 2022.

[34] Benazzouz Hicham, Khebiza Ayoub. Relation Structure Activité : Etude Qualitative et Quantitative et Développement de Recherche sur les Coumarines, université Abou Bekr Bel Kaid-Tlemcen, 2018.

[35] M. Saihi Youcef. Etude de la relation quantitative structure-activité inhibitrice des enzymes hydrolytiques : cas des alpha-glucosidases, université Badji Mokhtar-Annaba, 2015.

[36] Khairedine. Kraim. Etudes de QSAR sur des activités biologiques utilisant des produits d'origines naturels, université 8 mai 1945-Guelma, 2009.

[37] Wafa. Soudani, Mohammed. Bouachrine, Hanane. Zaki, Fatma. Zohra Hadjadj – Aoul. (2022). Docking moléculaire de -2-chloroéthylnitrososulfamides à potentiel anticancéreuse cytotoxique alkylant,15, page24.

[38] H. Boucherit, A. Chikhi, A. Bensegueni, A. Merzoug, K. SHioual, ElH. Mokrani. (2013). L'amarrage moléculaire : une nouvelle approche pour lutter contre le développement de la tuberculose,7(2), 133.

[39] Nicolas. Chevrollier, thèse de doctorat, développement et application d'une approche de docking par fragments pour modéliser les interactions entre protéines et ARN simple-brin, université Paris-Saclay,2019.

[40] Lalout. Wassila, thèse de doctorat en chimie physique, contribution à la modélisation des interactions dans les biomolécules : cas de la maladie Parkinson, université Abou Bekr Belkaid-Tlemcen.

[41] Anita. Marie.Rayar, thèse pour obtenir le grade de docteur du conservatoire National des Artes et Métiers, In silico Drug design et chimie médicinale : développement de nouvelles molécules coumariniques, sélectives de la cyclooxygénase-2, Ecole Doctorale sciences des métiers de l'ingénieur Laboratoire Génomique, bio-informatique et applications,2017

[42] Bouchagra. Samah, thèse en vue de l'obtention de docteur en science, Modélisation des interactions protéine-petites molécules : étude de la relation structure-fonction dans les cas des lipases, université Badji Mokhtar-Annaba, 2018

Chapitre II | Aspect théorique et méthodologie

[43] Alexandre. Beautrait, thèse de doctorat en chimie informatique, et théorique développement et validation de la plateforme de criblage virtuel VSM-G et étude du domaine de la kinase d'adhérence focale FAK, université Henri Poincaré, 2008

[45] Monge, A. Création et utilisation de chimiothèques optimisées pour la recherche «in silico » de nouveaux composés bioactifs. Thèse de doctorat d'université : Chimie Informatique et Théorique. Orléans : Université d'Orléans. France. 2006.

[46] Renvez, G. Application des modes statiques à l'étude de la flexibilité des protéines : vers un processus de docking. Thèse de doctorat d'université : Nanophysique. Toulouse : l'Université Toulouse III - Paul Sabatier. France. 2010.

[47] Thiriot, E. Modélisation de la reconnaissance et de la catalyse enzymatiques : développements méthodologiques et détermination du mécanisme des Méthionine Sulfoxyde Réductases de classe A. Thèse de doctorat d'université : Chimie informatique et théorique. Nancy : Université de Nancy. France. 2009.

[48] Bensegueni. Abdeljalil, simulation par docking moléculaire des interactions enzyme-inhibiteur : cas de la Lanosterole 14 alpha-déméthylase, université Frères Mantouri-Constantine 1, 2019

[49] Alban. Arrault, thèse pour obtenir le grade de docteur, stratégies de docking-scoring assistées par analyse de données : application au criblage virtuel des cibles thérapeutiques COX-2 et PPAR gamma, université d'orleans, 2007

[50] Kadri. Hassina, Kellai. Kebir. Amel, Ladjimi. Chahinez, thèse présentée en vue de l'obtention de diplôme de docteur en pharmacie, Place de la modélisation moléculaire dans le domaine pharmaceutique, étude par docking moléculaire de deux nouvelles séries antifongiques, université Mouloud Mammeri-Tizi-Ouzou, 2021

[51] Khaled. Amira, thèse pour obtenir le diplôme de docteur en 3eme cycle, les complexes des ions Cu(II) et Zn(II) avec le diéthyl phényl (N-phénylsulfamoylamino) méthyl phosphate : synthèse, caractérisation, étude par DFT/M11 et docking moléculaire, université 8 mai 1945-Geulma, 2022

[52] Christophe. Muller, thèse présentée en vue d'obtention du grade de docteur, Relations structure-activité pour le métabolisme et la toxicité, université de Strasbourg, 2013

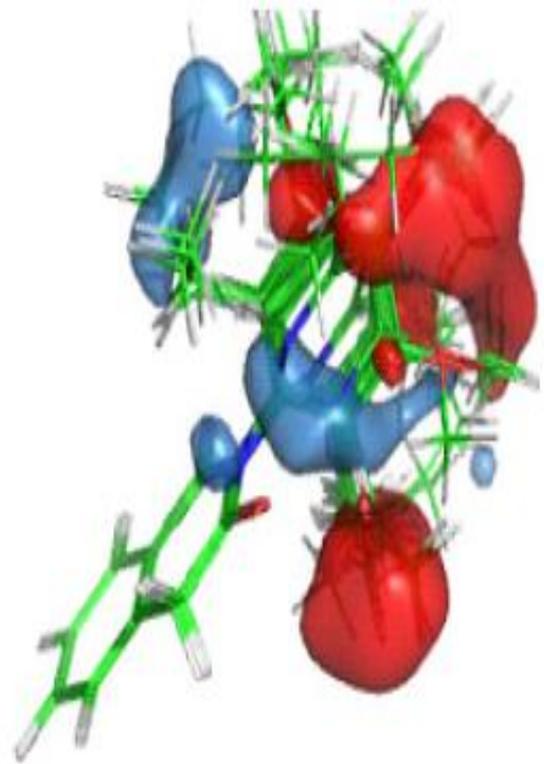
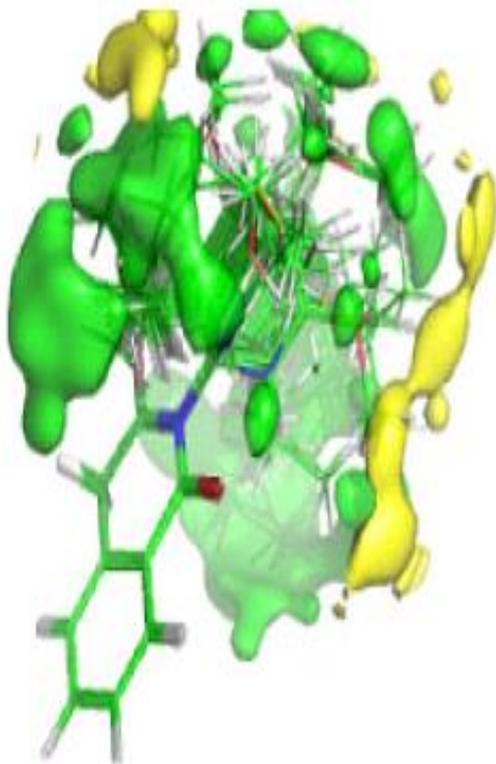
Chapitre II | Aspect théorique et méthodologie

[53] Baptiste.Canault, développement d'une plateforme de prédiction in silico des propriétés ADME-TOX, université d'Orléans, 2018

[54] Valerio, L.G.; Jr (2009). In silico toxicology for the pharmaceutical sciences
Toxicol Appl Pharmacol, 241(3).

Chapitre III

Étude 3D-QSAR des dérivés de chromen 2-one



III.1. Introduction :

Le cout et la durée du développement des médicaments obligent l'industrie pharmaceutique à développer de nouvelles méthodes pour augmenter la vitesse de sélection des composés qui seront utilisés contre une cible thérapeutique [1].

La méthode la plus largement utilisée a été la relation quantitative structure-activité (QSAR). Cette méthode permet d'établir des corrélations entre certains descripteurs de la structure moléculaire et les propriétés biologiques mesurées de la molécule afin de pouvoir générer un modèle prédictif. Aujourd'hui, le 3D QSAR est l'une des méthodes linéaires les plus utilisées et les plus efficaces. Elle présente un avantage évident dans la visualisation de modèles et fournit des informations essentielles pour l'optimisation moléculaire future, comme décrit dans des études récentes [2].

Les méthodes de 3D-QSAR sont COMFA et COMSIA, sont généralement utiles lorsque la structure tridimensionnelle de la cible thérapeutique n'est pas ou peu connue. Le COMFA et COMSIA permettent donc de créer virtuellement le site actif de la cible thérapeutique en générant des modèles à partir des résultats SAR connues de littérature [1].

Notre objectif dans cette étude est d'établir un modèle 3D QSAR de type CoMFA pour la prédiction d'activité anti-cancer du sein par une série de chromen 2-one.

III. 2. Matériels et Méthodes

III.2.1. Matériels utilisés

III.2.1.1. Microordinateur

Tous les logiciels utilisés ont été installés sous le système d'exploitation Windows 7 professionnel 64 bits dans un micro-ordinateur ayant une mémoire vive (RAM) de 6 GO et un processeur Intel (R) Core (TM) i3.

III.2.1.2. Les logiciels utilisés

• Chemdraw ultra 12.0

Professional est l'outil complet destiné aux chimistes et biologistes, intégrant toute une gamme d'outils intelligents permettant de faciliter les travaux des chercheurs au

Chapitre III | Étude 3D-QSAR des dérivés de chromen 2-one

quotidien. En plus des fonctionnalités de Chemdraw Prime, il inclut de nombreux outils innovants tels que la prévision RMN ou la fonction nom=structure [3].

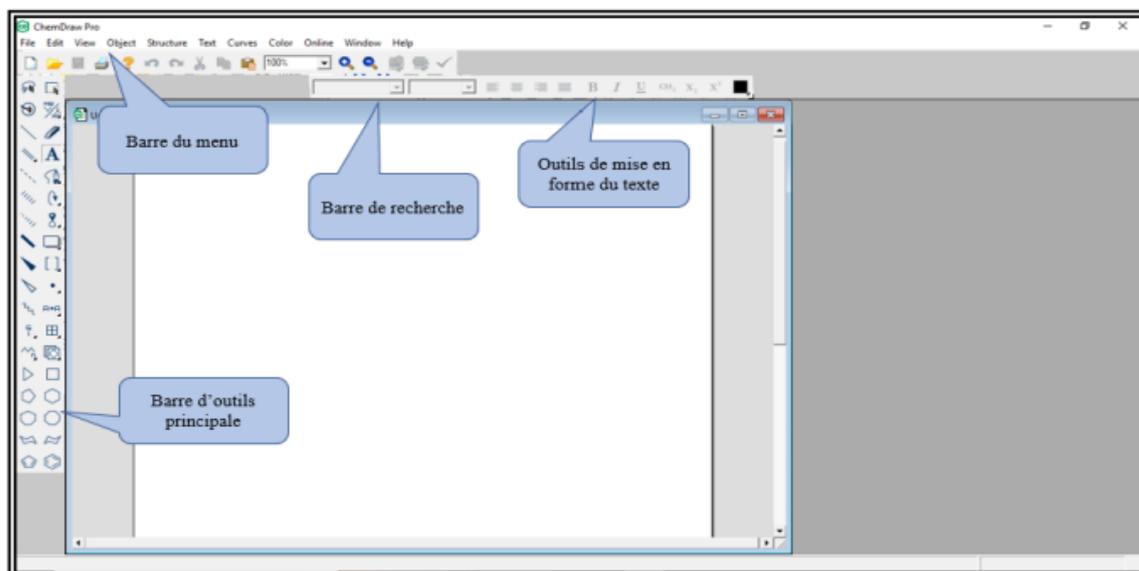


Figure III. 1: la fenêtre de logiciel Chemdraw Ultra 12.0

• Sybyl

SYBYL-X est un programme qui permet de créer une modélisation moléculaire de la séquence à l'optimisation des pistes. Le programme est capable de modélisation et de simulation de petites molécules, la modélisation macromoléculaire et la simulation, Chiminformatique, identification lead, et lead l'optimisation, SYBYL- X possède tous les outils nécessaires pour la conception moléculaire [4].

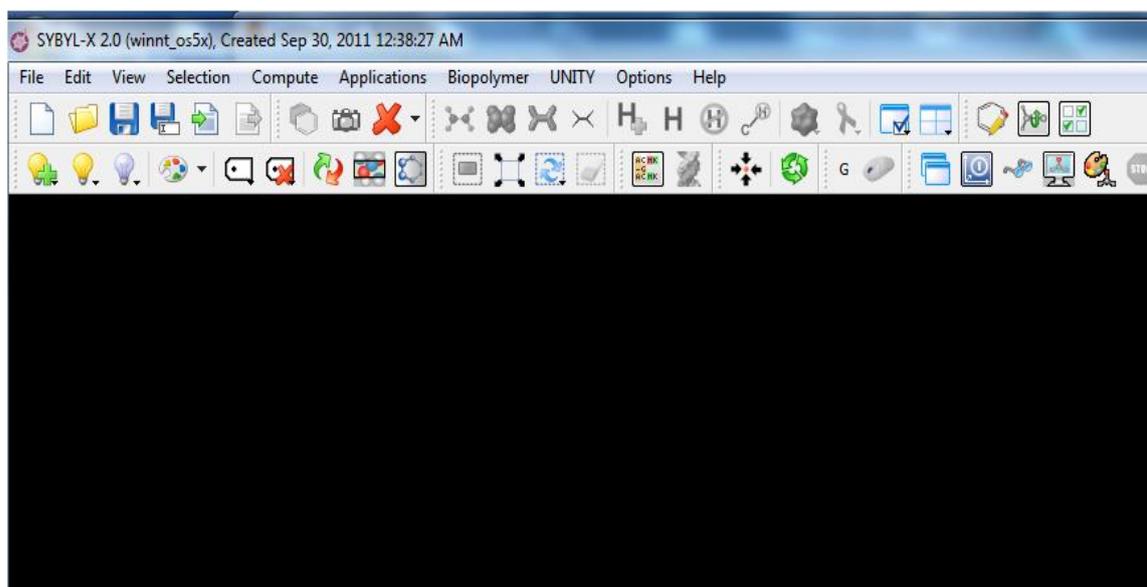


Figure III. 2: la fenêtre de logiciel SYBYL

Chapitre III | Étude 3D-QSAR des dérivés de chromen 2-one

• Avogadro

Avogadro est un programme de visualisation moléculaire conçu pour l'affichage et conversion des données chimiques des fichiers d'un format à un autre. [5]. Dans nos recherches, nous avons utilisé le logiciel Avogadro pour la conversion des fichiers de structures chimiques.

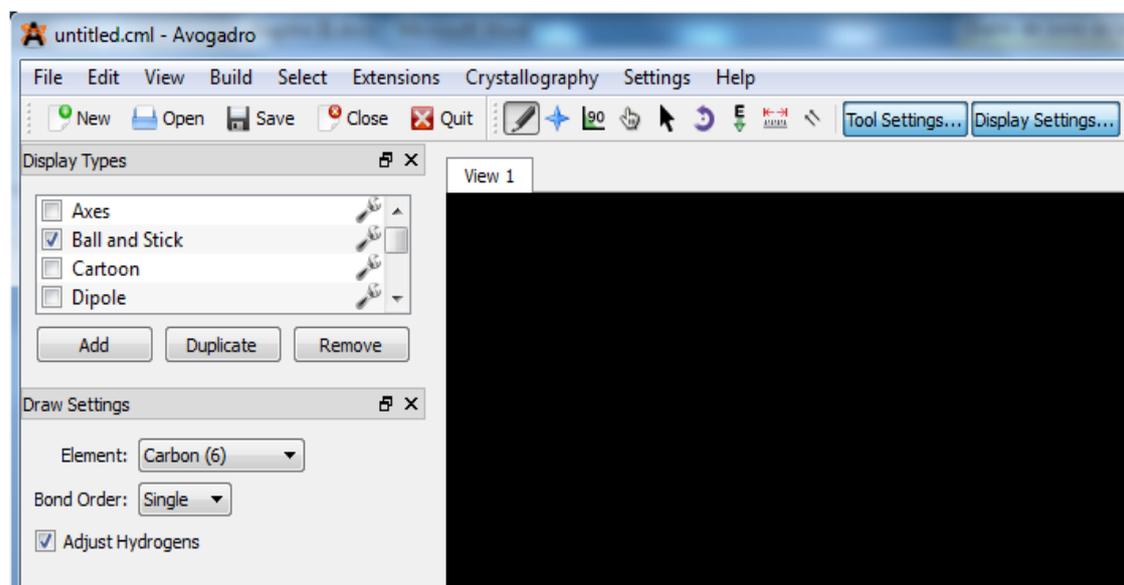


Figure III. 3: la fenêtre de logiciel Avogadro

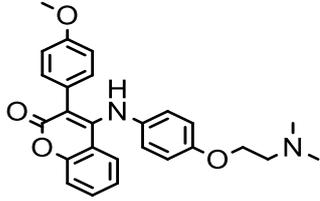
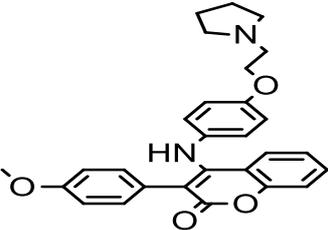
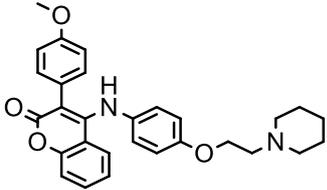
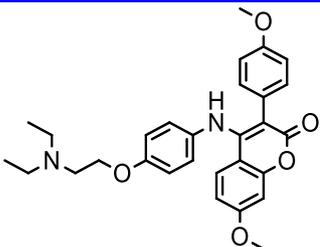
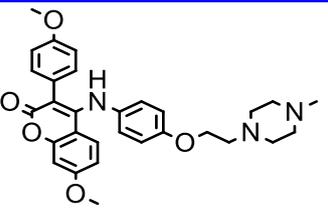
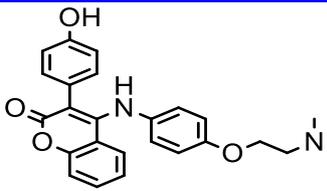
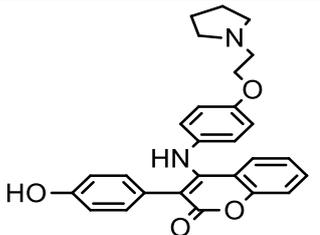
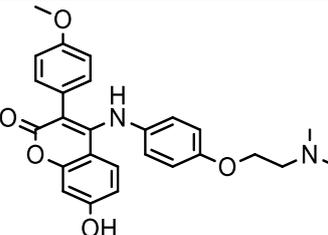
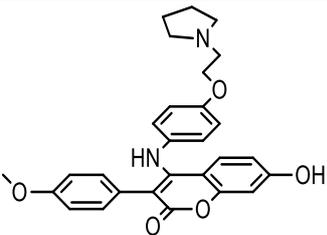
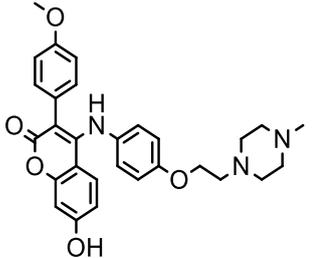
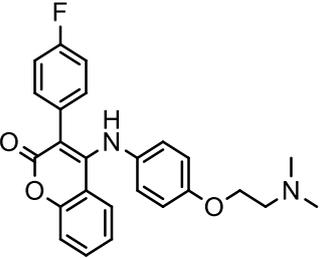
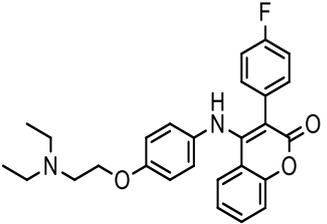
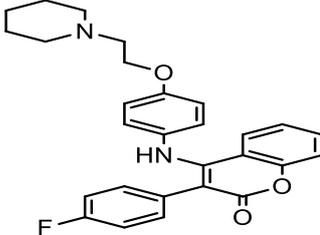
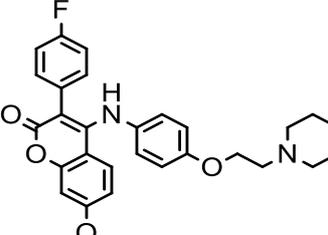
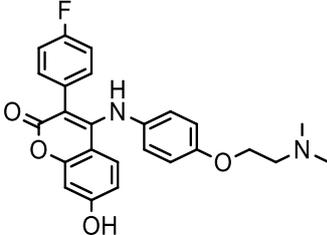
III.2.2 Méthodologie des calculs

III.2.2.1. Base de données

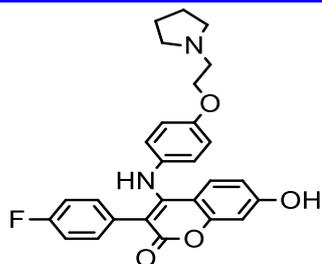
Dans cette étude, l'ensemble de données de 28 composés des dérivés de chromen -2-one a été choisi à partir de la littérature avec leurs activités inhibitrices in vitro (tableau III.1) [6]. L'ensemble de données a été divisé statistiquement en un ensemble d'entraînement et un ensemble de test, en considérant 78.57% du total des composés dans l'ensemble de training (22 composés) et 21.43% dans l'ensemble de test (6 composés). L'ensemble de training a été exploité pour développer des modèles 3D-QSAR, tandis que l'ensemble de test a été utilisé pour valider la qualité du modèle. Toutes les activités biologiques mises en œuvre dans cette étude ont été exprimées sous la forme $pIC_{50} = -(\log IC_{50})$. Voir le (tableau III.3).

Chapitre III | Étude 3D-QSAR des dérivés de chromen 2-one

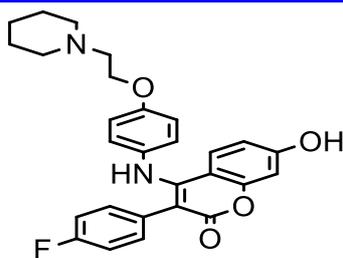
Tableau III. 1: Les structures chimiques des molécules étudiées

		
Ligand 1	Ligand 2	Ligand 3
		
Ligand 4	Ligand 5	Ligand 6
		
Ligand 7	Ligand 8	Ligand 9
		
Ligand 10	Ligand 11	Ligand 12
		
Ligand 13	Ligand 14	Ligand 15

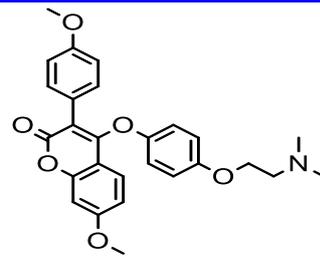
Chapitre III | Étude 3D-QSAR des dérivés de chromen 2-one



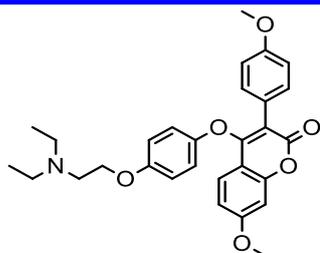
Ligand 16



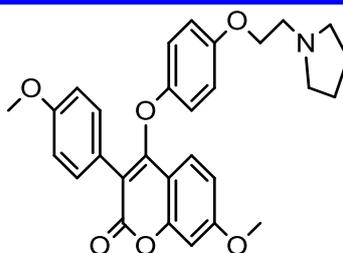
Ligand 17



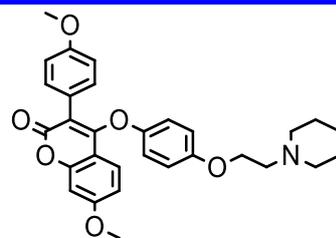
Ligand 18



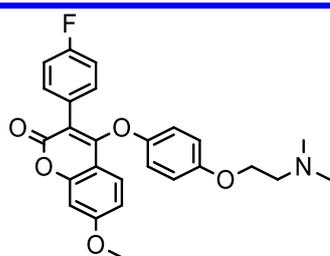
Ligand 19



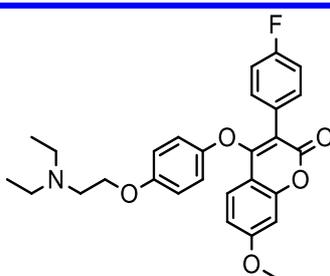
Ligand 20



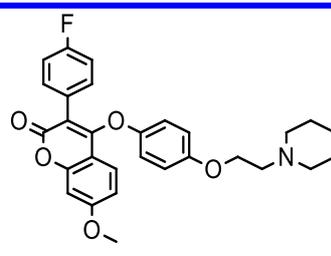
Ligand 21



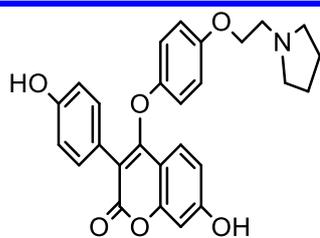
Ligand 22



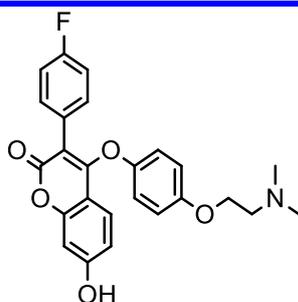
Ligand 23



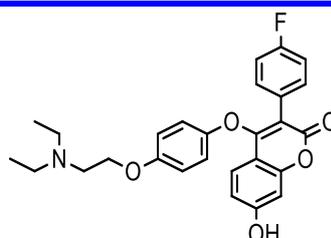
Ligand 24



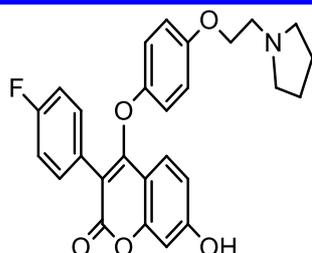
Ligand 25



Ligand 26



Ligand 27



Ligand 28

Chapitre III | Étude 3D-QSAR des dérivés de chromen 2-one

III.2.2.2 Minimisation et alignement

Les structures moléculaires ont été construites à l'aide de logiciel Chemdraw Ultra (12.0) ». Le champ Tripos avec Powell algorithme de gradient (0.01 kcal/mol) sont utilisés pour la réalisation de l'optimisation de la géométrie des molécules, et les charges atomiques partielles ont été calculées par l'utilisation de la méthode Gasteiger Huckel implanté dans le logiciel SYBYL X-2.0. La technique d'alignement moléculaire est considérée comme l'étape la plus importante pour le développement de modèle CoMFA. Le composé 3 a été sélectionné pour visualiser les cartes de contour en raison de son activité la plus élevée.

III.2.2.3. Analyse 3D QSAR CoMFA

Les molécules alignées ont été placées dans une boîte 3D avec un espacement de grille de 2Å. Ensuite, les champs stérique et électrostatiques ont été calculés à chaque point de la grille avec le champ de force Tripos en utilisant une sonde à atome de carbone avec sp^3 hybridation (Csp^3) avec un rayon de Van Der Waal 1.52 et la charge nette1 a été utilisée comme sonde.

III.2.2.4. Validation de modèle 3D QSAR

Le modèle 3D-QSAR a été réalisés par une analyse partielle des moindres carrés (PLS) des descripteurs de type CoMFA. Les descripteurs utilisés sont les champs d'interaction stérique et électrostatique.

La validation du modèle QSAR obtenu est nécessaire pour estimer sa fiabilité. Dans cette étude nous avons utilisé deux méthodes de validation : la validation interne et la validation externe. Pour vérifier la capacité prédictive des modèles, on utilise les paramètres statistiques, comme le coefficient de corrélation à validation croisée (Q^2), le coefficient de corrélation non croisée (R^2), l'ONC était le nombre de composants, l'erreur standard d'estimation (SEE) et le test de Fisher (F), sont généralement utilisées pour évaluation interne d'un modèle.

La validation externe est une méthode qui consiste à prédire la propriété/activité d'une série de molécules appelée généralement série de test qui ne sont pas dans la série de développement du modèle, cette validation est caractérisée par le paramètre R^2 test. Par conséquent, d'autres paramètres doivent être vérifiés pour cet objectif. Ces paramètres sont connus sous le nom « critères de validation externe » ou souvent appelés « critères de Tropsha ».

III.3. Résultats et discussions :

III.3.1. Modèle 3D QSAR (CoMFA) :

Le modèle 3D QSAR (CoMFA) a été généré par le logiciel SYBYL X-2.0, en utilisant 22 composés comme de training, tandis que le modèle a été validé en utilisant 6 composés en tant que composés de test. Les activités expérimentales et prédites pour l'ensemble de training et l'ensemble de test sont données dans **le tableau III 3.**

L'analyse (PLS) est utilisée pour modéliser la relation structure-activité. Cette technique mathématique minimise la différence entre les valeurs réelles et prévues.

Les valeurs statistiques ont été répertoriées dans **le tableau III.2.**

Les résultats de QSAR montrent le meilleur coefficient de corrélation $R^2(0.958)$. Une grande valeur de test de Fisher **F (96.552)** et erreur standard d'estimation est faible **SEE (0.0469588)**, indiquent un modèle de régression statistiquement significatif, le nombre optimal de composantes principales **ONC (4)**. Les contributions des champs stérique et électrostatique au modèle CoMFA étaient respectivement de 48.6% et 52.4%.

Pour la validation de modèle en utilisant la méthode de validation croisée, est une méthode d'estimation de fiabilité d'un modèle fondé sur une technique d'échantillonnage. Le leave-one-out (LOO) a été utilisé pour cette proposition dans laquelle un composé est retiré du jeu de données et reconstruit le modèle, le coefficient $Q^2 = 0.501 > 0.5$, cela indique le meilleur modèle PLS prédictif.

Tableau III. 2 : Valeurs statistiques pour le modèle 3D-QSAR

Paramètres statistiques	CoMFA
Q ²	0.501
R ²	0.958
SEE	0.0469588
F	96.552
ONC	4
Champ stérique	0.486
champ électrostatique	0.524

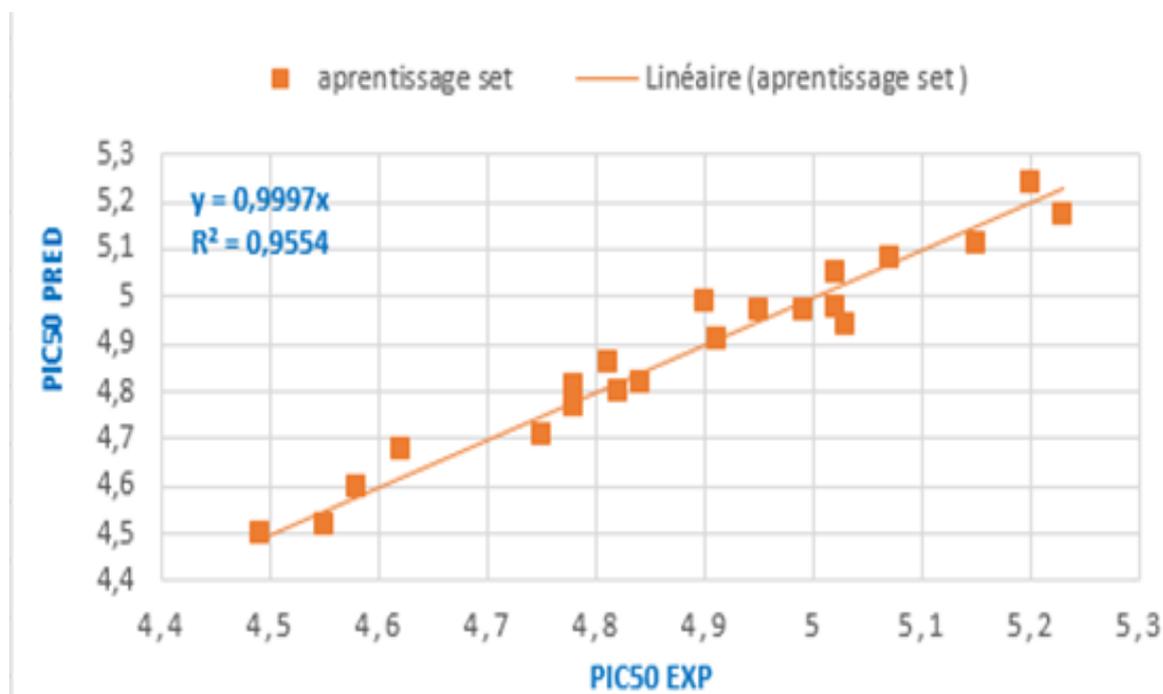
Chapitre III | Étude 3D-QSAR des dérivés de chromen 2-one

Tableau III. 3 : Activités expérimentales, prédites et résiduelles des dérivés de chromen 2-one

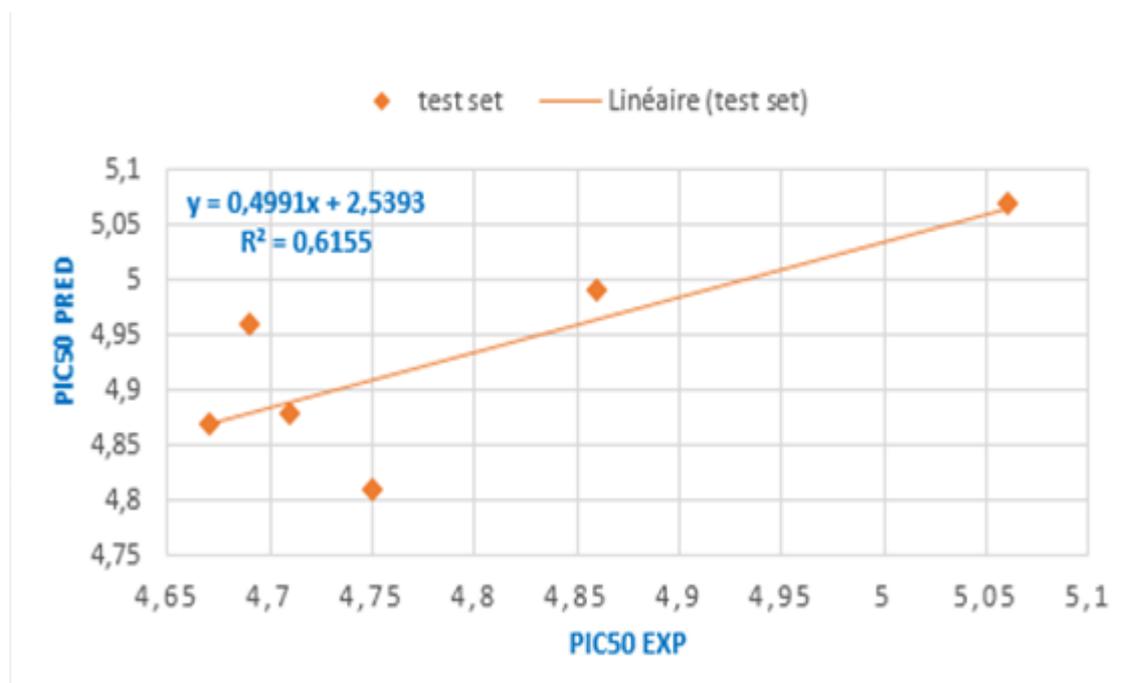
Numéro	QSAR set	pIC50 expérimentale	pIC50 prédite	pIC50 résiduelles
1	Test	5.06	5.07	0.01
2	Training	5.200	5.24	0.04
3	Training	5.23	5.17	0.06
4	Training	4.99	4.97	0.02
5	Training	4.91	4.91	0.00
6	Training	4.55	4.52	0.03
7	Test	4.69	4.96	0.27
8	Training	5.02	5.05	0.03
9	Training	5.07	5.08	0.01
10	Test	4.75	4.81	0.06
11	Training	4.49	4.50	0.01
12	Training	4.58	4.60	0.02
13	Training	4.95	4.97	0.02
14	Training	4.90	4.99	0.09
15	Test	4.71	4.88	0.17
16	Test	4.86	4.99	0.13
17	Training	5.15	5.11	0.04
18	Training	4.75	4.71	0.04
19	Training	4.81	4.86	0.05
20	Training	4.84	4.82	0.02
21	Training	5.02	4.98	0.04
22	Training	4.82	4.80	0.02
23	Training	4.78	4.81	0.03
24	Training	5.03	4.94	0.09
25	Training	4.62	4.68	0.06
26	Training	4.78	4.77	0.01
27	Test	4.67	4.87	0.2
28	Training	4.78	4.77	0.01

Chapitre III | Étude 3D-QSAR des dérivés de chromen 2-one

Le graphique de corrélation entre les activités expérimentales et prédites de l'ensemble d'apprentissage (A) et test (B) est représenté dans la figure III.4



(A)



(B)

Figure III. 4 : Représentation graphique de corrélation entre les activités expérimentales et prédites de l'ensemble d'apprentissage (A) et de test (B).

Chapitre III | Étude 3D-QSAR des dérivés de chromen 2-one

La courbe obtenue pour le modèle 3D QSAR CoMFA présente un coefficient de corrélation $R^2(0.958)$ pour l'ensemble d'apprentissage, et un coefficient de corrélation $R^2(0.6155)$ pour l'ensemble de test. Ils indiquent que ce modèle, peut être appliqué avec succès pour prédire l'activité anti cancer du sein.

Les activités prédites des composés sont fortement en accord avec leurs activités expérimentales correspondantes, comme observé à partir **du figure III.4**, ce qui confirme la capacité prédictive du model sélectionné.

Validation externe

Les paramètres statistiques de validation externe (critères Tropsha) sont donnés dans **le tableau III.4**.

Tableau III.4 : Paramètres de validation externe

Modèle	R^2_{test}	R_0^2	R_0^2	$(R^2 - R_0^2)$	$(R^2 - R_0^2) / R^2$	$(R^2 - R_0^2) / R^2$	K	K'
PLS	0.61	0.60	0.65	0.01	0.016	0.06	0.97	1.03

Le tableau III.4 montre que tous les critères de Tropsha sont validés.

$$R^2 > 0.6$$

$$\frac{R^2 - R_0^2}{R^2} = 0.016 < 0.3 \quad \text{et} \quad 0.85 \leq K = 0.97 \leq 1.15$$

$$\frac{R^2 - R_0^2}{R^2} = 0.06 < 0.3 \quad \text{et} \quad 0.85 \leq K = 1.03 \leq 1.15$$

$$(R^2 - R_0^2) = 0.01 < 0.3$$

$$R_{cv}^2 = 0.501$$

III.3.2. Contours Mapp

Dans le but de faciliter la compréhension de modèle, les résultats sont généralement représentés sous la forme d'aires de contour indiquant les régions favorables et défavorables aux interactions stériques et électrostatiques, nous allons visualiser le niveau 20 % qui correspond aux régions défavorables et le niveau 80 % qui correspond aux régions favorables. Ces niveaux sont représentés avec différents codes

de couleurs. Les cartes des contours stériques et électrostatiques de CoMFA dans la **Figure III. 5**.

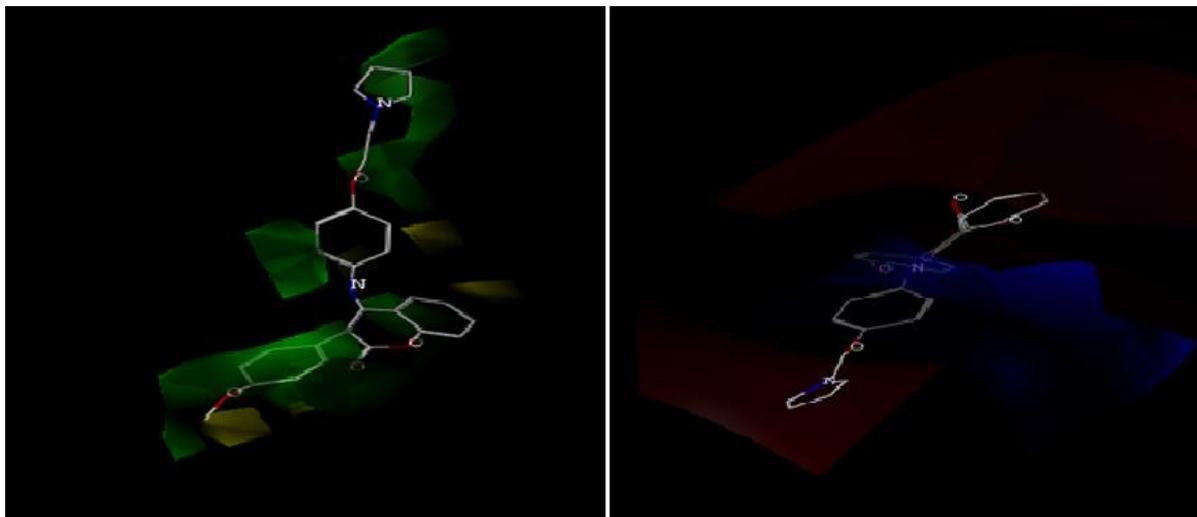


Figure III. 5 : Carte de contour des champs stérique et électrostatique de COMFA.

III.3.2.1. Champ stérique

Dans le champ stérique, les régions en vert sont favorables aux groupements volumineux et les régions jaunes sont défavorables aux groupements volumineux.

Les contours verts situés sur le cycle pyrrolique et le cycle benzénique suggèrent que les substituant volumineux à ces positions doivent être plus actif. Par exemple le composé 2 (**PIC50=5.20**) et le composé 3 (**PIC50=5.23**) qui sont stériquement favorables des groupements volumineux. Par contre dans le cas de composé 11 (**PIC50=4.49**), on remarque l'absence de ces groupements, ce qui entraîne une diminution de l'activité biologique.

III.3.2.2. Champ électrostatique

Les aires de contours électrostatiques sont indiquées par des contours rouges et bleu sur la figure III.5. Les contours rouges représentent des régions favorables situées sur le cycle de benzène suggère que les substituant électropositifs dans cette zone sont favorables pour augmente l'activité biologique, et les contours rouges situées sur le cycle pyrrolique et les atomes d'oxygène suggèrent que les substituant électronégatifs dans cette zone sont favorables, ce qui explique l'activité du composé 2 (**PIC50=5.20**) est supérieur au composé 6 (**PIC50=4.55**).

Références

[1] Philippe. Labrie, thèse présentée dans le cadre du programme de doctorat en pharmacie pour l'obtention du grade de philosophiae doctor (Ph. D), développement de modèles 3D-QSAR et synthèse de nouveaux inhibiteurs de la glycoprotéine-p de type anthranilamide et leur évaluation in vitro et in vivo, université Laval-Québec, 2007.

[2] Ghemtio Wafo Léo Aymar, thèse présentée pour l'obtention du titre de Docteur en Chimie Informatique et Théorique, simulation numérique et approche orientée connaissance pour la découverte de nouvelles molécules thérapeutiques, Université Henri Poincaré- Nancy I, 2010.

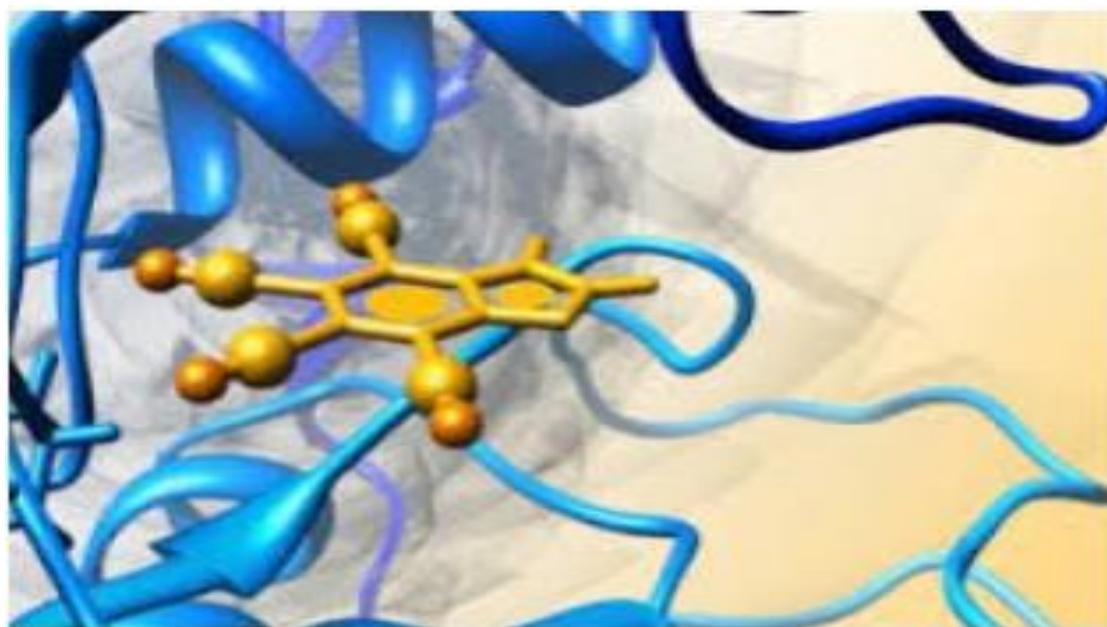
[3] Sehil. Medjda, benabdallah. Ahlem. Conception in silico de nouveaux inhibiteurs de la tyrosine kinase EGFR, université Mohamed Kheider –Biskra, 2021.

[4] <https://sybyl-x.software.informer.com/2.0/>. consulté le 22/04/2023.

[5] <http://fr.filedict.com/avogadro-36967/>. Consulté le 9 mars 2023.

[6] Abdullahi et al (2022). Computational modeling, ligand-based drug design, drug-likeness and ADMET properties studies of series of chromen-2-ones analogues as anti-cancer agents, 46(177). DOI: <https://doi.org/10.1186/s42269-022-00869-y>

Chapitre IV
Étude de docking moléculaire
et ADME- Tox
des derives de Chromen 2-one



IV.1 . Introduction

Le développement de nouveaux médicaments : le mécanisme d'action de nombreux médicaments consiste à agir comme inhibiteur (ligand) d'une enzyme(récepteur) impliquée dans le développement de la maladie, que ce soit une protéine d'un microorganisme pathogène ou d'un organisme humain. L'élucidation de la structure tridimensionnelle de protéines impliquées dans plusieurs pathologies a permis, via dissimulations informatiques, la découverte d'inhibiteurs puissants pour ces protéines, en réduisant considérablement le nombre d'essais de screening nécessaires pour aboutir à un nouveau médicament [1].

Le docking moléculaire est l'une des méthodes les plus largement utilisées dans le criblage virtuel basé sur la structure. Cette méthode implique un ajustement virtuel des ligands au site de liaison respectif. Elle est basée sur des algorithmes pour trouver des interactions attractives et répulsives entre des groupes complémentaires dans des complexes ligand-protéine [2].

La pharmacocinétique est traditionnellement définie comme l'étude du sort des médicaments dans l'organisme, depuis leur absorption jusqu'à leur élimination. Cette discipline permet ainsi de relier les doses de médicaments administrées aux concentrations sanguines observées, et de décrire leur évolution en fonction du temps. L'abréviation ADMET représente les concepts pharmacocinétiques suivants : l'absorption, la distribution, la métabolisation et l'excrétion. Ce sont des critères qui décrivent la disposition d'une molécule bioactive dans un organisme [3].

De nos jours, les méthodes virtuelles in silico sont de plus en plus employées dans les stratégies de découverte de nouvelles molécules à visée thérapeutique. Au cours de cette étude, nous nous sommes appuyés sur la méthode de docking moléculaire et propriétés ADME-TOX afin de guider et présenter les meilleures affinités des dérivés de Chromen-2-one et le récepteur 3ERT. Ainsi la prédiction des propriétés ADMET pour sélectionner les meilleurs inhibiteurs de récepteur estrogène α (ER α).

IV.2 Matériels

IV.2.1 Les logiciels utilisés

IV.2.1.1 Moe 2014

MOE, « Molecular Operating Environment » est un package c'est-à-dire un ensemble de plusieurs logiciels destinés à la découverte et à la conception assistée par ordinateur de molécules biologiquement actives. Celui-ci permet d'effectuer plusieurs tâches pendant un temps très réduit. Il permet de dessiner les molécules, et les minimiser pour avoir les meilleures conformations de ces molécules. Il permet également de docker plusieurs ligands rassemblés dans une base de données dans le site actif d'une protéine de manière successive [4].

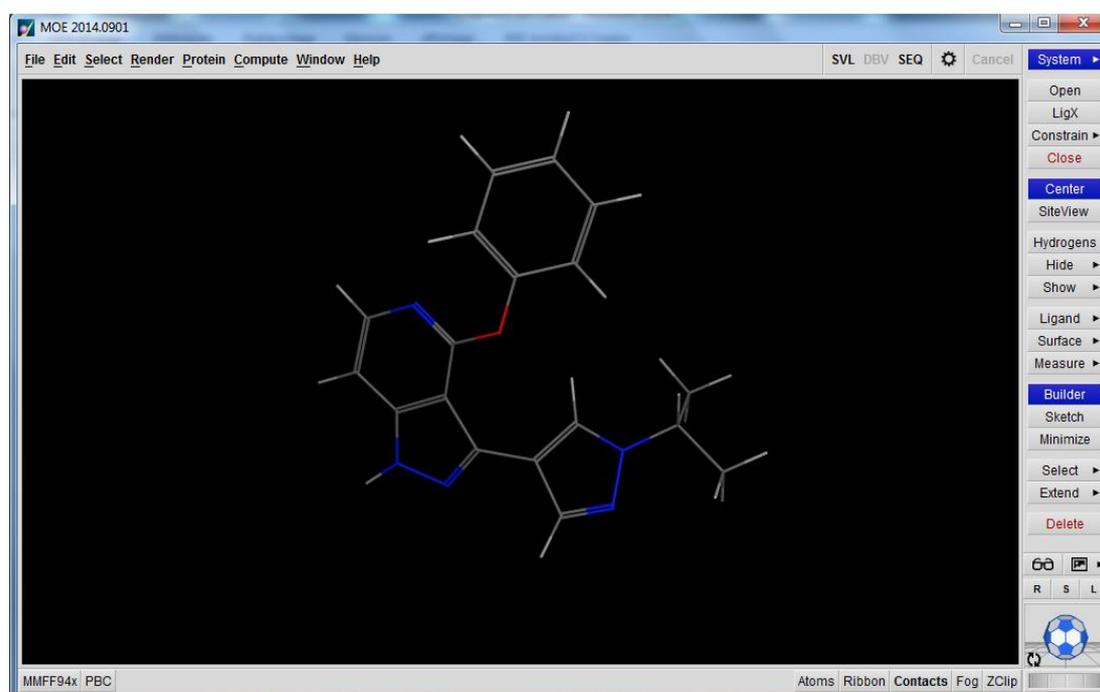


Figure IV.1 : L'interface graphique de logiciel MOE 2014

IV.2.1.2 Discovery studio

Discovery est un logiciel de bio-informatique commercialisé qui renferme beaucoup de fonctionnalités, Principalement le criblage virtuel, la visualisation, et l'analyse des protéines et des petites molécules ainsi qu'analyser les propriétés pharmacocinétique. Dans notre étude, nous avons utilisé le DS pour la visualisation des complexes et leurs interactions [5].

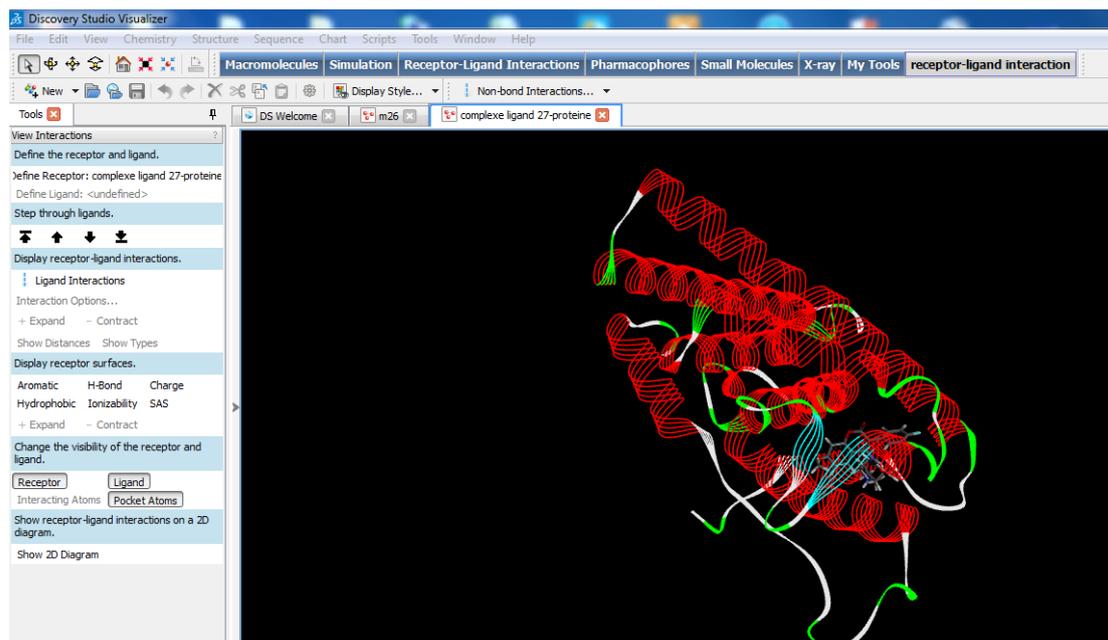


Figure IV.2 : L'interface graphique de logiciel Discovery studio

IV.2.2. La banque de donnée protéique (PDB)

La banque de données protéiques (Protein Data Bank) est la principale source de données de biologie structurale et permet en particulier d'accéder à des structures 3D de protéines d'intérêt pharmaceutique. Ces structures sont principalement déterminées par les deux méthodes la cristallographie à rayons X et la RMN. Les structuralistes du monde entier sont tenus d'y déposer leurs données expérimentales, de cette façon elles appartiennent au domaine public [6].

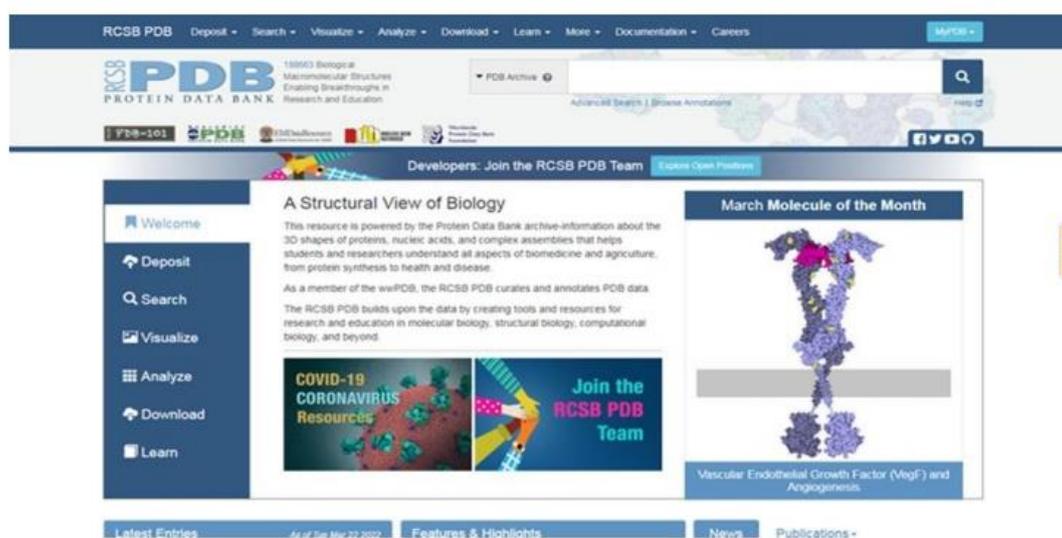


Figure IV.3 : l'interface graphique du site Web de base de données PDB

IV.2.3. Les serveurs web de prédictions ADMET

IV.2.3. 1. Swiss ADME

Les modèles informatiques sont une alternative valable à l'expérimentation. Nous avons utilisé l'outil Web SwissADME, qui offre un accès gratuit à un ensemble de modèles prédictifs robustes et rapides pour les propriétés physicochimiques, la pharmacocinétique, la similarité des médicaments et la disponibilité des produits chimiques utilisés en médecine. Une saisie et une interprétation simples et efficaces sont assurées via l'interface conviviale du site Internet <http://www.swissadme.ch>. Les experts, ainsi que ceux qui ne sont pas dans la chimie computationnelle peuvent prédire rapidement les paramètres clés d'un ensemble de molécules pour soutenir leurs efforts de découverte de médicaments [7].

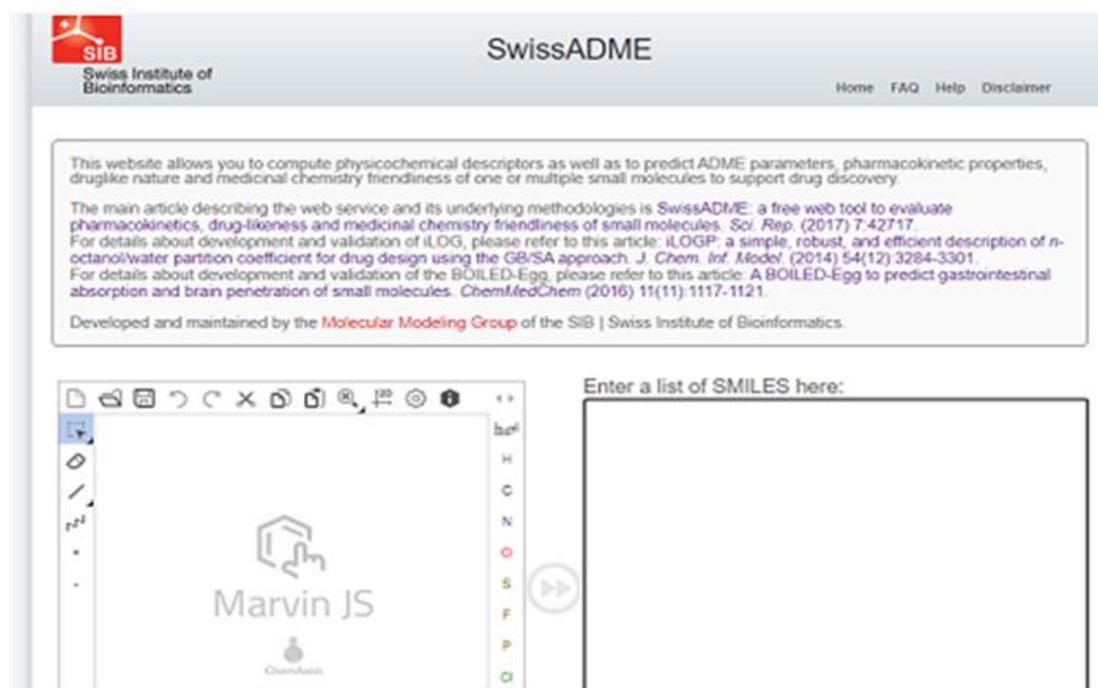


Figure IV.4 : Page d'accueil du serveur SwissADME

IV.2.3. 2. Pk CSM

PkcsM est une plateforme d'analyse et d'optimisation automatique pour prédire les propriétés pharmacocinétiques et toxicologiques des petites molécules, qui s'appuie sur des modèles de distance /pharmacophore, codés sous forme de signatures basées sur des graphes. C'est un outil d'accès libre et en ligne pour aider les chimistes médicaux à prédire les propriétés pharmacocinétiques, physicochimiques et toxicologiques [8].

pkCSM - pharmacokinetics

pkCSM: small-molecule pharmacokinetics prediction and optimization with graph-based signatures

Douglas E. V. Pires, Tom L. Blundell, David B. Ascher

Abstract

Modern high throughput drug discovery approaches have increased the numbers of lead compounds being identified, and in shorter time frames than traditional medicinal chemistry, however many of these promising compounds often fail because of unsatisfactory ADMET properties. In silico screening approaches help to reduce these risks. Here we propose a novel approach to the prediction of pharmacokinetic properties, called pkCSM, which relies on graph-based signatures. These encode distance patterns between atoms and are used to represent the small molecule and to train predictive models.

The pkCSM signatures were successfully used across five main different pharmacokinetic properties classes to develop predictive regression and classification models. We show that pkCSM performs as well or better across different pharmacokinetic properties than other freely available methods. Here we present a web server to provide an integrated freely available platform to rapidly screen multiple pharmacokinetic properties.

Input Molecule

Calculate All-Pair Shortest Paths

Calculate Properties

Distance-based signature

Train, Test Predict

Prop	Value
Abs	Red
Met	Red
Poa	Red
Neg	Green
Don	Red
Act	Red
MW	Green
cLogP	Green
AlogP	Green

Available Resources

pkCSM Small-molecule pharmacokinetics prediction

Related Other resources

Figure IV.5 : Accueil de Pk CSM

IV.3. Méthodologie

Le Docking est une méthode qui calcule l'orientation préférée d'une molécule vers une seconde lorsqu'elles sont liées pour former un complexe stable possède une bonne affinité. Premièrement, Nous avons schématisé un organigramme résume tous les étapes de calcul qu'on a effectué au cours de ce travail (Schéma IV.1) :

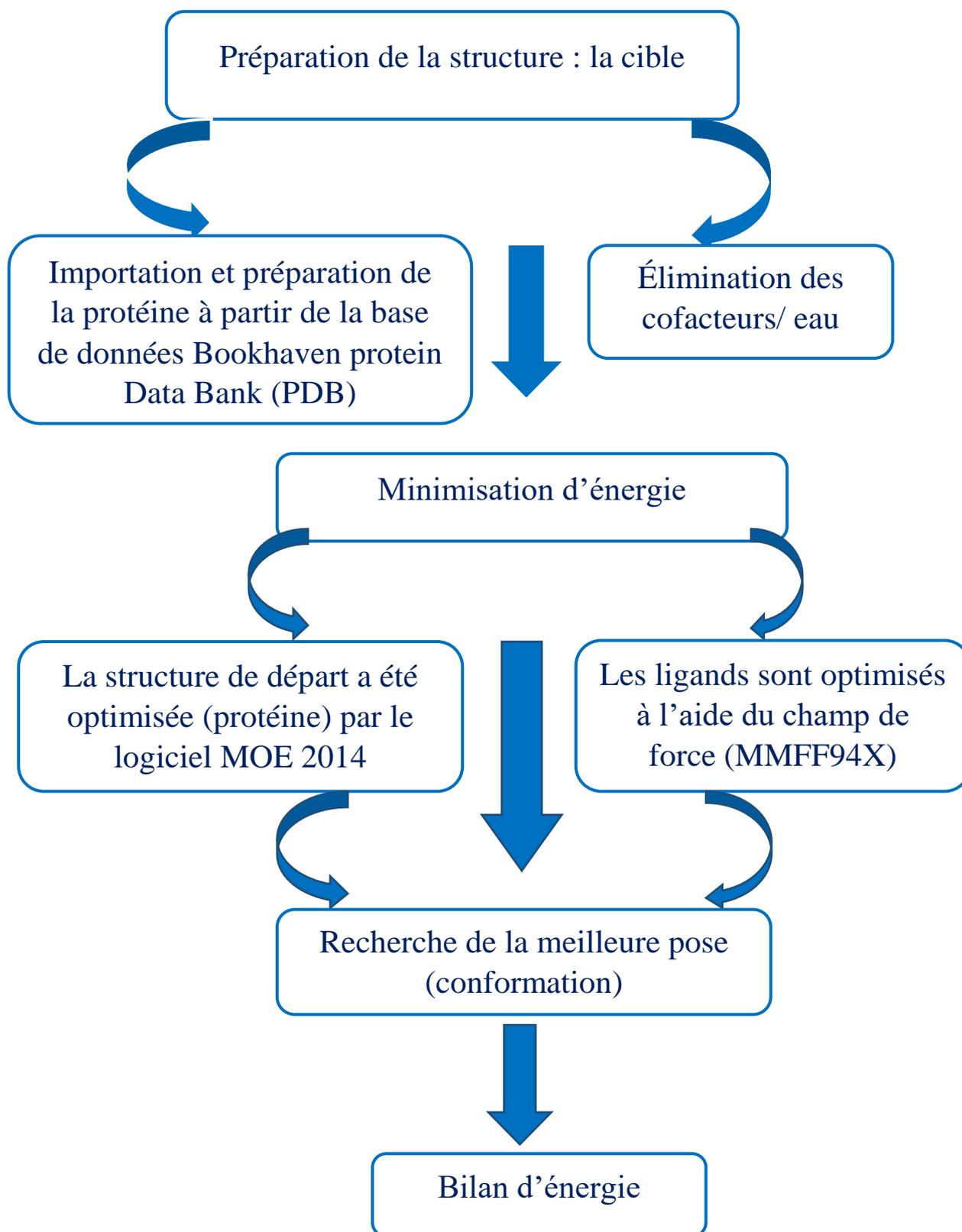


Schéma IV. 1 : Protocol général de calcul

IV.3.1. Préparation des ligands

Le docking moléculaire requiert également la structure d'un ligand à partir de laquelle pourront être explorées différentes positions, orientations et conformations à la surface d'intérêt d'une protéine. Les inhibiteurs utilisés pour notre travail sont des dérivés de chromen-2-one [9]. Ils sont dessinés à l'aide de logiciel Chemdraw ultra 12.0. Leurs structures chimiques 2D sont représentées dans le tableau III.1 (voir chapitre III). Nous avons fait l'optimisation de la géométrie de ces ligands à l'aide du champ de forces (MMFF94X) implémenté dans le logiciel MOE, version professionnelle pour déterminer la conformation la plus stable.

IV.3.2. Préparation de l'enzyme

Le téléchargement de l'enzyme a été effectué à partir de la base de données Bookhaven protein Data Bank (www.rcsb.org/pdb). La structure tridimensionnelle de l'enzyme RE α est identifiée par le code 3ERT avec une résolution de 1.9 Å, et la structure cristalline de la forme auto-inhibée de ER α dans un complexe avec l'inhibiteur 4'-Hydroxytamoxifène OHT (C₂₆H₂₉NO₂). La protéine 3ERT cristallise sous forme de monomère, avec 247 résidus et 1962 atomes. Après le téléchargement nous avons simplifié le récepteur par élimination des molécules d'eau et des cofacteurs pour avoir un modèle simplifié de la protéine. Dans l'étape suivante nous avons optimisé le récepteur à l'aide du logiciel Moe. Et enfin, nous avons minimisé son énergie de manière à avoir la meilleure conformation.

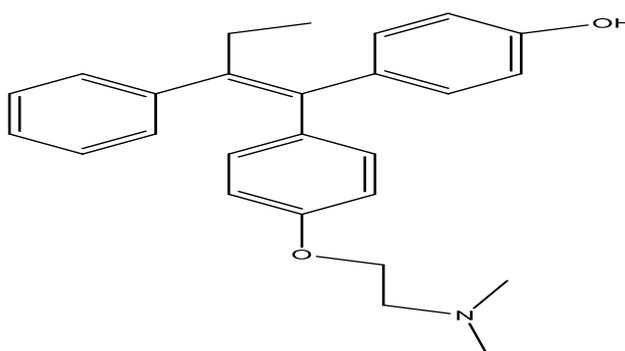


Figure IV.6 : Structure chimique de ligand de référence 4'-Hydroxytamoxifène

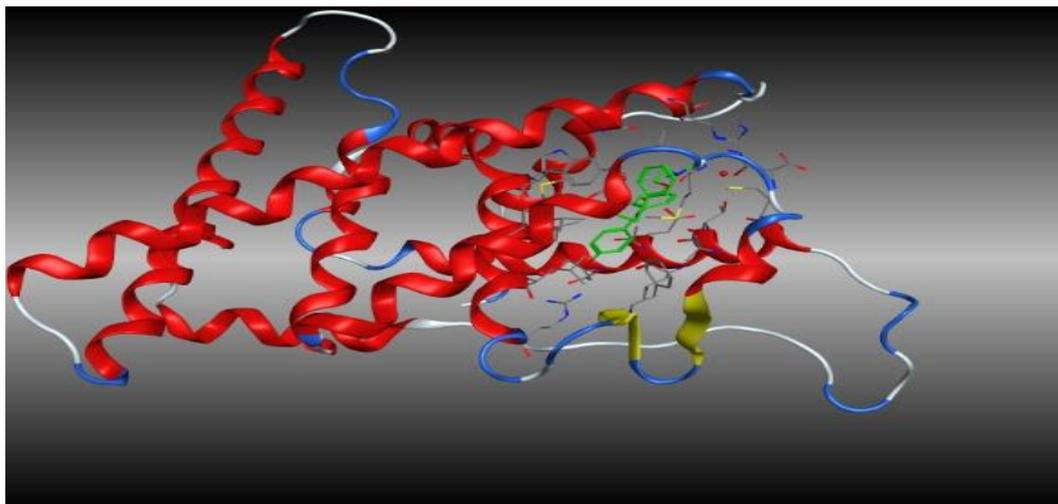


Figure IV.7 : La structure 3D de récepteur estrogène α non simplifié Code PDB (3ERT)

IV.4. Résultats et discussion

IV.4.1. Docking moléculaire

IV.4.1.1. Détermination du site actif

L'identification des cavités est souvent le point de départ de la prédiction du site de liaison protéine-ligand pour l'annotation de la fonction protéique et la conception de médicaments basée sur la structure, et nous avons choisi la cavité 1 qui possède les mêmes résidus de site actif de la littérature, un volume important par rapport aux autres cavités, et possède du ligand qui Co-cristallisé de 3ERT. Par l'utilisation de module « site Finder » implanté dans ce logiciel nous avons identifié et présenter les résidus qui forment les sites actifs (les cavités). Les propriétés de la cavité choisie sont indiquées dans le tableau ci-dessous :

Tableau IV.1: Différentes propriétés de cavité 1 détectée par MOE de protéine 3ERT

Site	Size	PLB	Hyd	Side	Résidus
1	213	4.44	74	117	1:(GLU323 PRO324 PRO325 ILE326 LEU327 MET343 LEU346 THR347 LEU349 ALA350 ASP351 GLU353 HIS356 MET357 TRP360 GLU380 TRP383 LEU384 ILE386 LEU387 MET388 GLY390 LEU391 TRP393 ARG394 PHE404 ALA405 PRO406 GLU419 GLY420 MET421 ILE424 LEU428 PHE445 LYS449 GLY521 MET522 HIS524 LEU525 TYR526 MET528 LYS529 CYS530 VAL533 VAL534 PRO535 LEU536)

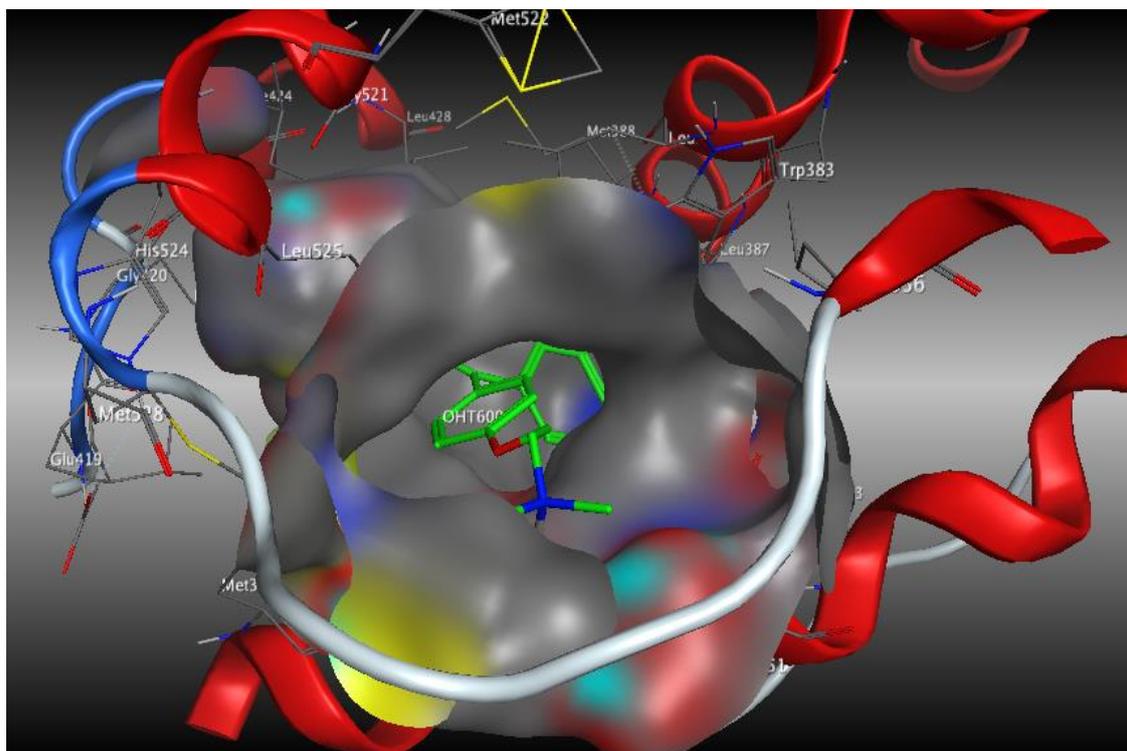


Figure IV.8 : Cavité 1 de protéine 3ERT

IV.4.1.2. Les interactions RE α - ligand

Nous avons utilisé la méthode de Docking à l'aide de logiciel MOE 2014. Il est basé sur un type de docking semi-flexible et généralement utilisé pour l'amarrage protéine-ligand, le ligand étant considéré comme flexible et la chaîne principale de l'enzyme a été maintenue rigide, tandis que les chaînes latérales restent flexibles. Une fois que le complexe ligand- récepteur est formé, celui-ci va adapter la conformation la plus stable, c'est-à-dire avec le niveau énergétique le plus faible.

Les résultats de score sont présentés dans le tableau suivant :

Tableau IV. 2 : Résultats de score de docking moléculaire

Ligand	Score	Ligand	Score
L1	-7.45	L15	-9.37
L2	-8.29	L16	-8.38
L3	-8.72	L17	-9.54
L4	-6.43	L18	-6.19
L5	-7.97	L19	-6.91
L6	-8.70	L20	-6.22
L7	-9.27	L21	-7.13
L8	-8.70	L22	-8.40
L9	-9.32	L23	-8.16
L10	-8.36	L24	-8.44
L11	-8.77	L25	-10.49
L12	-9.24	L26	-10.12
L13	-8.72	L27	-10.57
L14	-8.47	L28	-10.48
Lréf	-9.91		

Parmi les complexes qui figurent dans le tableau, nous avons retenu les meilleurs résultats uniquement.

Les résultats obtenus montrent que les ligands L25, L26, L28 et L27 forment des complexes possédant les plus petites énergies de Score par rapport aux autres complexes, même au complexe de ligand de référence, ceci montre que ces complexes sont stables. On peut classer ces ligands selon l'ordre suivant :

L27<L25<L28< L26< Lréf

• Complexe RE α - Ligand de référence (4-Hydroxytamoxifen)

L'objectif de l'étude des interactions protéine-ligand de référence est de faire la comparaison avec les autres ligands, pour choisir le meilleur ligand qui a une bonne affinité avec le récepteur RE α .

Les résultats de docking moléculaire (Figure IV.9, Tableau IV.2) montrent que le ligand de référence interagit avec le site actif ER⁺ par énergie de score égal à -9.91

Kcal/mol. Le ligand de référence formé deux liaisons d'hydrogène avec les résidus Glu353 et Arg394, deux liaisons carbone-hydrogène avec le résidu Asp351, et des interactions de type π avec les résidus Met343, Met421, Leu391, Met388, Ile424, Leu428, Leu387, Ala350, Leu346, et Leu525 de site actif RE α .

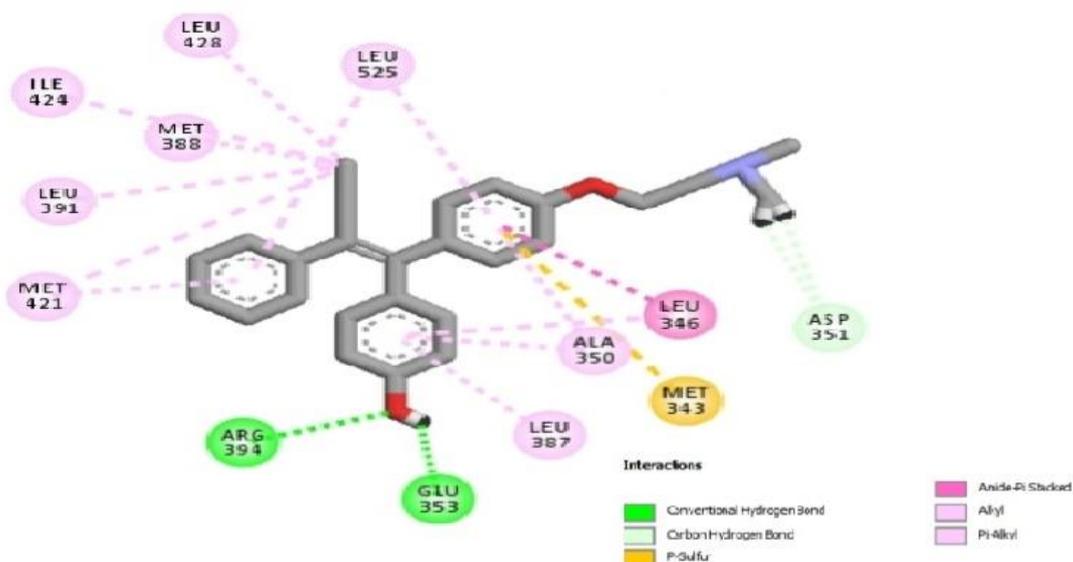


Figure IV.9 : Les interactions de ligand de référence (4-Hydroxytamoxifène) avec les résidus de site actif RE α

• Complexe RE α - Ligand 25

La construction du complexe ER α -Ligand 25 par docking moléculaire avec le logiciel MOE donne une énergie de score égal -10.57 Kcal/mol (Figure IV.10, Tableau IV.2).

L'analyse visuelle de ligand 25 et les résidus de site actif RE α indique la présence trois liaisons d'hydrogène avec les résidus Glu353, Arg394 et Gly420, et des interactions de type π avec les résidus Met343, Leu346, Leu525, Ala350, Leu387, Leu391, Met388 et Met421 de site actif RE α .

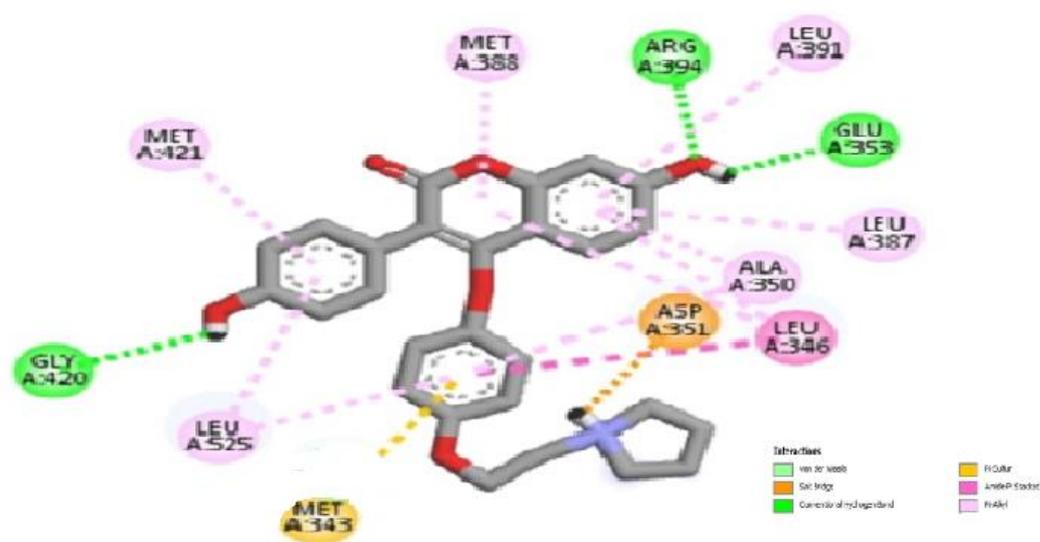


Figure IV.10 : Les interactions de ligand 25 avec les résidus de site actif RE α

• Complexe RE α - Ligand 26

Le complexe RE α -ligand 26 est caractérisé par une énergie de score -10.12 Kcal/mol. L'analyse visuelle montre la présence des interactions suivantes : une seule liaison d'hydrogène avec le résidu Glu353, deux interactions d'halogène (fluorine) avec les résidus Gly521 et Gly420, trois liaisons carbone-hydrogène avec les résidus Asp351 et His521, et des interactions de type π avec les résidus de site actif ER α Trp383, Met421, Ile424, Leu525, Ala350, Leu387, Leu391, Leu346 et Met388 (Figure IV.11, Tableau IV.2).

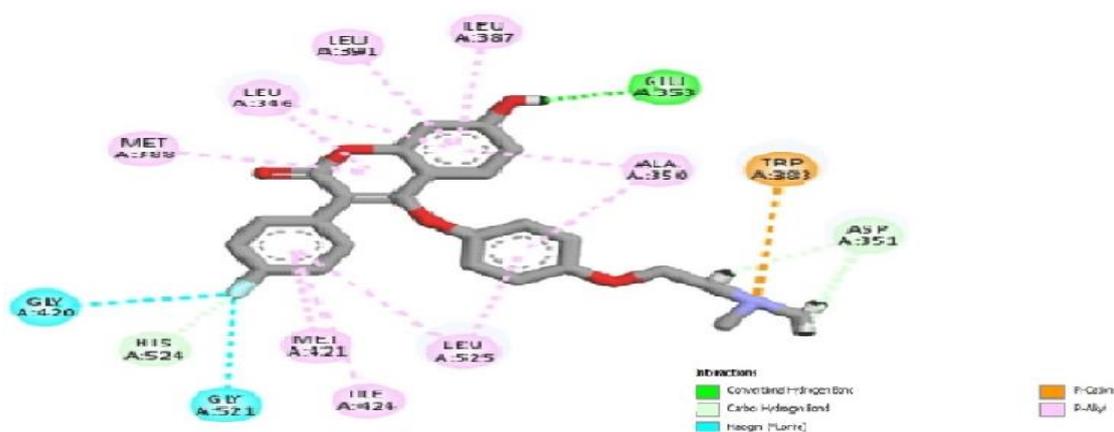


Figure IV.11: les interactions de ligand 26 avec les résidus de site actif ER $^+$

• Complexe RE α - Ligand 27

Le ligand 27 est considéré comme l'un des meilleurs inhibiteurs de RE α avec une énergie de score égal à -10.57Kcal/mol , ce score peut être expliqué par la présence des interactions suivantes : une seule liaison d'hydrogène avec le résidu Glu353, deux liaisons carbone-hydrogène avec les résidus His524 et Asp351, deux interactions d'halogène (Fluorine) avec les résidus Gly420 et Gly521, et des interactions de type π avec les résidus Trp383 , Leu525, Ile424, Met421, Met388, Leu346, Leu391, Leu387 et Ala350 de site actif ER α (Figure IV.12, Tableau IV. 2)

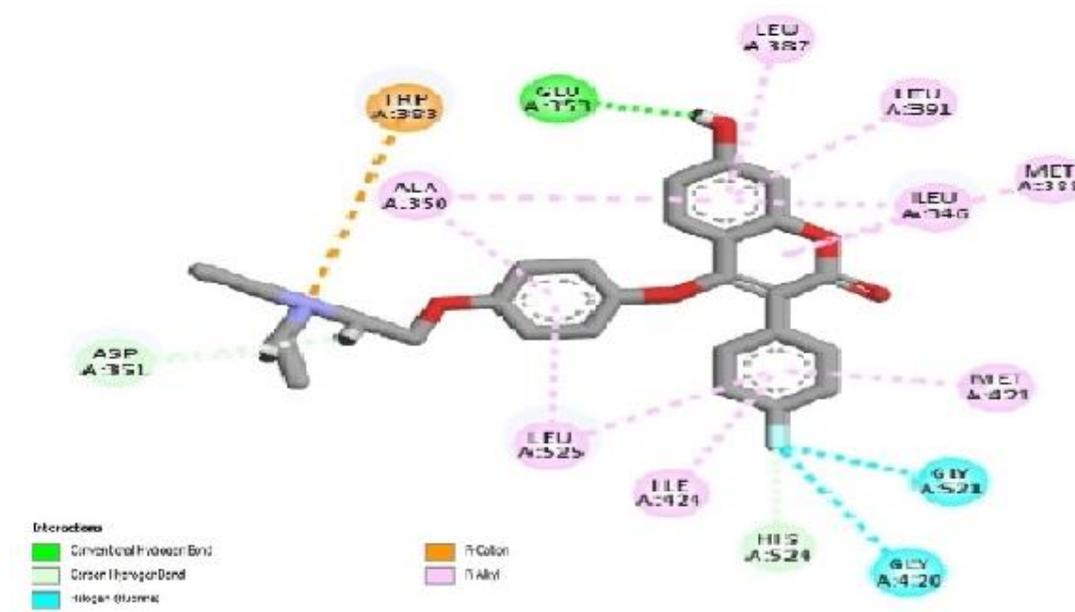


Figure IV.12 : Les interactions de ligand 27 avec les résidus de site actif RE α

• Complexe RE α - Ligand 28

Le complexe RE α -ligand 28 est caractérisé par une énergie de score -10.48 kcal/mol. L'analyse visuelle montre que le ligand 28 forme une liaisons d'hydrogène avec les résidus de site actif ER α (Figure IV.13, Tableau IV. 2) Glu353.Ce ligand forme un pont de sel avec le résidu Asp351, deux liaisons carbone-hydrogène avec les résidus His524 et Gly420, Une interaction d'halogène (Fluorine) avec le résidu Gly521, des interactions de type π avec les résidus Met343, Leu346, Met421, Leu525, Ala350, Leu346, Leu391, Leu387 et Met388 de site actif RE α .

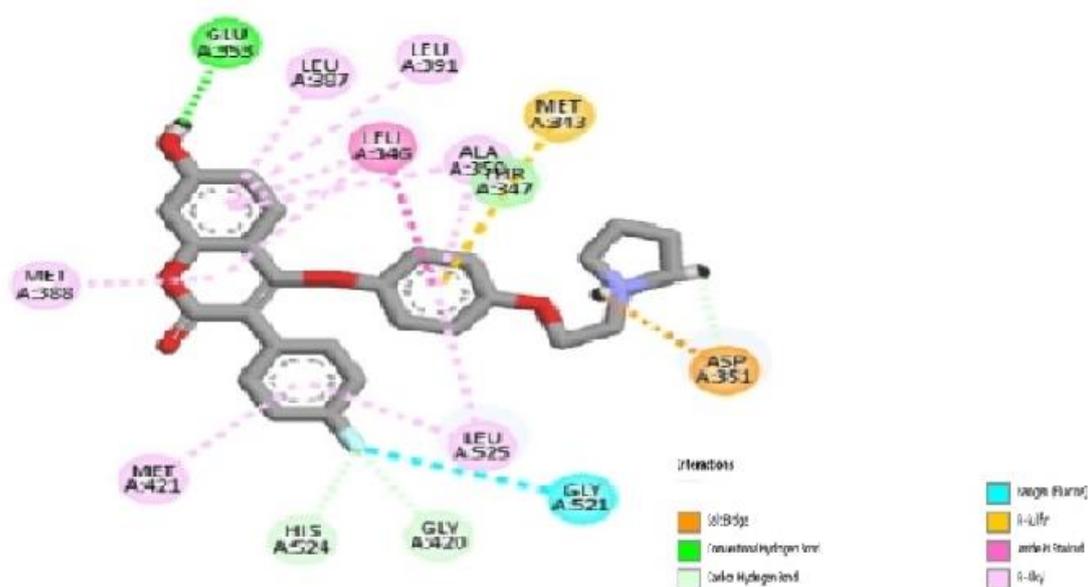


Figure IV. 13 : les interactions de ligand 28 avec les résidus de site actif ER α

L'analyse des résultats obtenus au cours de ce travail est basée sur les critères suivants :

- ✓ Plus l'énergie de score de complexe est faible plus le complexe est stable.
- ✓ Plus le nombre des interactions est importante plus la stabilité du complexe est augmentée

Sur la base de ces critères, nous constatons que le meilleur ligand qui respecte nos critères est le ligand 25, car les interactions mise en jeu entre les résidus du site actif et le ligand 25 permettent la formation d'un complexe stable. En outre, nous trouvons que ce ligand possède des interactions d'hydrogène avec les résidus du site actif plus élevé que les autres ligands.

IV.4.2 Les propriétés ADME-TOX

Une étude computationnelle des quatre composés qui ont les meilleures énergies de scores (les affinités les plus élevées avec la cible) a été réalisée pour l'évaluation des propriétés ADME-TOX. Afin de prédire ces propriétés ADME-TOX de ces ligands ; nous avons employé le serveur SwissADME et pkcsm.

IV.4.2.1 Propriétés physico-chimiques et Drug likeness

Les résultats des propriétés physico-chimiques des composés L25, L26, L27, L28 et ligand de référence obtenus avec le serveur SwissADME sont rapportés dans le tableau IV.3:

Tableau IV.3 : les propriétés physicochimiques et Druglikeness obtenus avec SwissADME

Molécule	Ligand 25	Ligand 26	Ligand 27	Ligand 28	Ligand de réf
Propriétés					
PM (g/mol)<500	459.49	435.44	463.50	461.48	387.51
HBA<10	7	7	7	7	3
HBD<5	2	1	1	1	1
R bonds	7	7	9	7	8
Mlog P	2.71	3.21	3.61	3.61	4.49
Log S	-5.59	-5.45	-5.92	-5.89	-6.45
TPSA(A°2)	92.37	72.14	72.14	72.14	32.70
Fraction csp3	0.22	0.16	0.22	0.22	0.23
RM	133.71	120.23	129.84	131.64	121.75
Veber	Oui	Oui	Oui	Oui	Oui
Ghose	Non	Oui	Non 1 violations	Non 2 violation	Non 1 violation
Egan	Oui	Oui	Non 1 violation	Oui	Oui
Muegge	Oui	Oui	Non 1 violation	Non 1 violation	Non 1 violation
Lipinski	Oui	Oui 0 violation	Oui 0 violation	Oui 0 violation	Oui 1 violation
Bioavailability Score	0.55	0.55	0.55	0.55	0.55

D'après les données obtenues dans le tableau à partir du serveur SwissADME toutes les molécules sont conformes aux règles de Lipinski de cinq : une masse moléculaire inférieure à 500 (g/mol), le coefficient de partition log P est inférieur à cinq et le nombre de liaisons hydrogènes dans l'intervalle approprié de Lipinski (HBD <5 et HBA <10), suggérant que ces composés théoriquement n'auraient pas de problème avec la biodisponibilité orale.

Tous les composés sélectionnés sont en accord aux règles de Veber avec des valeurs de PSA dans la gamme de 32-92 Å, ce qui leur permet de très bien se corrélérer avec

l'absorption intestinale humaine. De plus, ces composés sont flexibles avec un certain nombre de liaisons rotatives (n-ROTB) dans la gamme de 7-9.

Tous les molécules ont montré une solubilité très élevée dans les fluides biologiques, interprétée par leur valeur de logS.

On observe que le ligand 26 respecte la règle de Lipinski et ainsi que les règle de Veber, Muegge, Ghose et enfin la règle de l'Egan. La même chose pour le ligand 25 qui respecte tous les règles sauf la règle de Ghose. Ces résultats indiquent que ces ligands ont une bonne biodisponibilité orale et ayant de bonnes propriétés par rapport à celle de ligand de référence.

IV.4.2.2 Propriétés pharmacocinétiques :

Les résultats des propriétés pharmacocinétiques des composés L25, L26, L28, L27 et ligand de référence sont rapportés dans les tableaux ci-dessous :

IV.4.2.2.1 Absorption et distribution

L'analyse des résultats nous a permis de noter que tous les ligands sont un niveau élevé d'absorption gastro-intestinale (Absorption importante), ce qui contribue à une bonne biodisponibilité orale.

Tableau IV. 4 : Résultats d'absorption et distribution des composés

Composés	Absorption GI	BBB perméante	log Kp (cm/s)
Ligand 25	Elevée	Non	-5.85
Ligand 26	Elevée	Non	-5.73
Ligand 27	Elevée	Non	-5.38
Ligand 28	Elevée	Non	-5.54
Ligand de réf	Elevée	Oui	-3.84

Pour le paramètre de la perméabilité BBB, seulement le ligand de référence qui est capable de traverser la barrière hémato-encéphalique et il est donc capable d'atteindre le système nerveux central (SNC), par contre les autres ligands sont incapables d'atteindre le SNC et ce système est donc protégé contre tout effet néfaste que pourraient provoquer par ces composés.

Les valeurs de log k_p sont dans l'intervalle de -3.84 à -5.85 Cm/S. La valeur -3.84 Cm/S correspond au Lréf, donc il est plus perméante par la peau. Tandis que L25 possède la valeur de log k_p qui est égale à -5.85 Cm/S, indique que L25 est moins perméante par la peau.

IV.4.2.2.2 Métabolisme

La P-glycoprotéine (P-gp) est un transporteur membranaire impliqué dans la cinétique de nombreux xénobiotiques. Cette protéine permettant l'efflux des xénobiotiques est présente au sein des différents organes responsables de l'absorption et de l'excrétion des médicaments. Tous les composés sont substrat de P-gp.

D'autre part on peut noter que tous les composés n'inhibent pas l'iso enzyme CYP1A2 sauf le composé 26 par conséquent, les effets indésirables résultant des interactions médicamenteuses lors de l'administration oral des composés L25, L28, L27 et Lréf sont peu probables. Par ailleurs, le ligand 26 inhibe tous les iso enzymes, ce qui indique la présence des problèmes d'interactions médicamenteuses.

Tableau IV.5 : Résultats du métabolisme

Composés	p-gp substrat	Inhibiteur Cyp1A2	Inhibiteur Cyp2C19	Inhibiteur Cyp2C9	Inhibiteur Cyp2D6	Inhibiteur Cyp3A4
Ligand 25	Oui	Non	Oui	Oui	Oui	Non
Ligand 26	Oui	Oui	Oui	Oui	Oui	Oui
Ligand 27	Oui	Non	Oui	Oui	Oui	Oui
Ligand 28	Oui	Non	Oui	Oui	Oui	Oui
Lréf	Oui	Non	Oui	Non	Oui	Oui

IV.4.2.3 Prédiction des propriétés toxicologiques

- **Inhibiteur hERG I**

HERG (Human Ether-à-go-go - Related Gene) : Le gène humain lié à l'éther-a-go-go (hERG) code la sous-unité de formation de pores du canal K⁺ redresseur retardé à activation rapide (*IKr*), qui joue un rôle important dans la repolarisation des potentiels d'action cardiaque. L'activité coordonnée des canaux ioniques contrôle le rythme cardiaque et le dysfonctionnement des canaux ioniques provoque des

arythmies cardiaques et une mort subite [10]. L'inhibition des canaux potassiques est une principale cause du développement du QT long acquis conduisant à une arythmie ventriculaire fatale. [11]

- **Toxicité aiguë par voie orale chez le rat (*DL 50*) :**

Le terme toxicité orale aiguë est plus souvent utilisé en liaison avec les déterminations de la létalité et de la *DL 50* " dose létale ". La *DL 50* est définie comme la dose déterminée statistiquement qui, lorsqu'elle est administrée dans un test de toxicité aiguë, est susceptible de causer la mort de 50% des animaux traités sur une période donnée. [12]

En général, plus la *DL 50* est petit, plus le produit chimique est toxique. Le contraire est également vrai : plus la *DL 50* est élevé, plus la toxicité est faible. [13]

- **Sensibilisation cutanée :**

La sensibilité cutanée est un effet néfaste potentiel pour les produits appliqués par voie cutanée. L'évolution de la question de savoir si un composé susceptible de rencontrer la peau peut induire une dermatite de contact allergique est une préoccupation de sécurité importante. [11]

- **H-HT (hépatotoxicité humaine) :**

Les effets secondaires hépatiques dans les essais cliniques ont souvent entraîné l'arrêt du médicament programmes de développement de médicaments tardifs et coûteux. Si une molécule avez au moins un événement de maladie du foie ou son utilisation peut associée à une fonction hépatique altérée, cette molécule est classée comme toxicité hépatique.

- **Toxicité AMES (effet mutagène) :**

Le test permet d'évaluer la mutagénicité de la molécule pouvant être responsable sur l'effet cancérigène plus tard lors de l'utilisation de bactéries.

Tableau IV. 6 : les propriétés toxicologiques obtenues avec pkcsm

Ligands Propriétés	Ligand 25	Ligand 26	Ligand 27	Ligand 28	L réf
Toxicité AMES (effet mutagène)	Non	Oui	Oui	Non	Oui
Sensibilisation cutanée	Non	Non	Non	Non	Non
Toxicité aiguë par voie orale chez le rat (DL50) mol / kg	2.746	2.793	2.78	2.687	2.175
H-HT	Oui	Oui	Oui	Oui	Non
inhibition du HERG I	Non	Non	Non	Non	Oui

L'analyse des résultats de toxicité nous a permis de noter que le test AMES pour les deux composés qui sont L25 et L28 est négatif donc sont des composés non mutagènes ; ils ne peuvent pas agir comme cancérogènes, ce qui n'est pas le cas pour les autres ligands.

Tous les ligands ne provoquent pas une sensibilité cutanée.

Les valeurs obtenues de DL50 sont faibles. C'est à dire que ces composés provoquent une toxicité aiguë.

Tous les ligands ont été prédits comme étant hépatotoxiques à l'exception de ligand de référence.

Nous remarquons aussi que tous les composés ne considèrent pas comme des inhibiteurs des canaux potassiques sauf le ligand de référence alors, ces composés ne peuvent pas affecter sur le rythme cardiaque donc l'absence de QT long acquis.

D'après les résultats des propriétés toxicologiques on trouve que les ligands 25 et 28 présentent les meilleurs résultats par rapport les autres ligands.

Références

- [1] W.J. Geldenhuys, K.E. Gaasch, M. Watson, D.D. Allen, C.J. Van Der Schyf. (2006). Optimizing the use of open-source software applications in drug discovery. *Drug Discovery Today*, 11, 127-132
- [2] Rarey. M, Kramer. B, Lengauer. T, and Klebe, G. (1996). A fast flexible docking method using an incremental construction algorithm. *Journal of molecular biology*, 261(3), 470-489.
- [3] Charly. Empereur-Mot, thèse pour obtenir le grade de docteur du Conservatoire National des Artes et Métiers, Développement d'outils statistiques d'évaluation de méthodes de criblage virtuel : courbes de prédictivité § screening explorer, école doctorale sciences des métiers de l'ingénieur laboratoire génomique, bio-informatique et applications, 2017.
- [4] Santiago, V.; Giorgio, Cozza.; Stefano, Moro., *Curr. Top. Med. Chem.* 2008 ,8, 1555-1572.
- [5] Boukia S., Bessa C. Identification de nouveaux inhibiteurs potentiels de la protéine non structurale NSP 13 du SARS-CoV-2 : Etude in silico, Université Frères Mantouri Constantine 1- Constantine, 2021.
- [6] Protein Data Bank (PDB). Biological Macromolecular Resource. <http://www.pdb.org/pdb/home>
- [7] Daina A., Michielin O., Zoete V (2017). SwissADME: A free web tool to evaluate pharmacokinetics, drug-likeness and medicinal chemistry friendliness of small molecules *Scientific reports*. 7 : 42717. Doi : 10.1038/srep42717
- [8] Mlle. Chouaïkhi Imane, Mlle. Karakache Aïcha, Mlle. Hambli Nesrine, mémoire présenté En vue de l'obtention du diplôme de Docteur en Pharmacie, Etude comparative des logiciels de prédiction in silico des propriétés physico-chimiques pharmacocinétiques et toxicité, université Mouloud Mammeri-Tizi-Ouzou, 2022.
- [9] Abdullahi et al (2022). Computational modeling, ligand-based drug design, drug-likeness and ADMET properties studies of series of chromen-2-one analogues as anti-cancer agents, 46(177). DOI: <https://doi.org/10.1186/s42269-022-00869-y>
- [10] Shawn M Lamothe, Jun Guo, Wentao Li, Tonghua Yang, and Shetuan Zhang. (2016). The human ether-a-go-go-related gene (herg) potassium channel represents an unusual target for protease-mediated damage. *Journal of Biological Chemistry*, 291(39) :20387–20401.

[11] Douglas EV Pires, Tom L Blundell, and David B Ascher. (2015). pkcsm: predicting small-molecule pharmacokinetic and toxicity properties using graph-based signatures. *Journal of medicinal chemistry*, 58(9) :4066–4072.

[12] Gerard JA Oliver. (1986). Opportunities for using fewer animals in acute toxicity studies. In *International Seminar : Chemicals Testing and Animal Welfare* (Stockholm, Sweden : OECD, May 20-22, 1986).

[13]SD Paramveer, KM Chanchal, Paresh Mavani, Rani Asha, B Shrivastava, Rajesh Kumar Nema, et al. (2010). Effective alternative methods of ld50 help to save number of experimental animals. *Journal of Chemical and Pharmaceutical Research*, 2(6) :450–453.

Conclusion générale

Conclusion générale

Ce travail nous a donné l'opportunité d'utiliser différentes stratégies applicables au criblage virtuel dans les processus de recherche des inhibiteurs potentiels du récepteur d'estrogène RE α .

La première étape, nous avons généré un modèle 3 D QSAR CoMFA pour prédire l'activité anti-cancer du sein d'un ensemble de 28 dérivés de Chromen-2-one. La méthode de moindre carré partiel (PLS) a été utilisée dans le développement du modèle pour déterminer quantitativement l'effet de la structure moléculaire des composés étudiés sur leur activité biologique. Le modèle QSAR a donné de bons résultats statistiques en termes de valeurs R^2 et Q^2 ($R^2=0.958$, $Q^2=0.501$)

Le pouvoir prédictif des modèles obtenus a été confirmé par la méthode de validation Croisée LOO. Une forte corrélation a été observée entre les valeurs expérimentales et prédites des activités biologiques, ce qui indique la validité et la qualité de modèle QSAR obtenu. Le meilleur modèle QSAR obtenu a montré non seulement une signification statistique, mais aussi une capacité prédictive (R^2 test set élevé et tous les critères de Tropsha sont vérifiés).

Dans une deuxième étape, nous avons appliqué un criblage *in silico*, basé sur une simulation de docking moléculaire, sur les dérivés de Chromen-2 one afin d'étudier leurs mode d'interaction vis-à-vis de notre cible d'intérêt biologique entre la kinase 2 dépendant de la cycline (ER⁺) et la structure tridimensionnelle de cette enzyme est obtenue à partir de la banque des données PDB avec l'identifiant 3ERT processus du docking est assisté par le programme MOE.

les résultats de docking moléculaires montrent que les ligands **L25**, **L26**, **L27** et **L28** sont les meilleurs complexe, ceci justifier par la présence des différentes types d'interactions et en plus ces ligands possèdent les plus basses énergies de score par rapport aux autre

La troisième étape, nous avons appliqué une étude sur les propriétés pharmacocinétique, les propriétés physicochimiques, le Drug likeness et la toxicité des meilleurs ligands obtenus au cours de ce travail. D'après les résultats de cet étude, on peut observer que tous les ligands respectent les règles de : Lipinski et Veber ainsi qu'ils possédant des valeurs du poids moléculaire inférieur à 500 g/mol, donc ils traversent les membranes cellulaires facilement et ils ont un niveau élevé d'absorption gastro-intestinale (Absorption importante). Pour le paramètre de la perméabilité BBB, seulement le ligand de référence (4-hydroxy Tamoxifene) qui est capable

Conclusion générale

de traverser la barrière hémato-encéphalique et il est donc capable d'atteindre le système nerveux central (SNC)

L'étude des propriétés toxicologique nous renseigne que les ligands 25 et 28 présentent des bons résultats par rapport les autres ligands :

- Sont des composés non mutagènes ; ils ne peuvent pas agir comme cancérogènes
- Ne considèrent pas comme des inhibiteurs des canaux potassiques
- Ne provoquent pas une sensibilité cutanée.

En fin, et selon l'étude effectuée on peut conclure que le ligand L25 a une faible valeur d'énergie de score et de nombre d'interaction important, ainsi il a un bon profil ADME-T donc il peut être le concéder probablement comme de bon inhibiteur (médicaments) pour traiter le cancer du sein.

Résumé :

Le cancer du sein représente un problème majeur de santé publique ; cette maladie constitue la première cause de décès chez les femmes ménopausées. Dans ce travail nous nous sommes intéressés au développement de nouveaux inhibiteurs potentiels de récepteur d'estrogène afin d'enrichir les classes thérapeutiques des médicaments anti-cancer du sein.

L'étude de la relation structure activité tridimensionnelle a été effectuée sur 28 dérivés de Chromen-2-one, utilisant la méthode de moindre carré partiel (PLS) afin de développer un modèle 3D QSAR significatif. Il a été observé lors de l'utilisation de 3D QSAR de type CoMFA qu'il y avait une forte corrélation entre l'activité expérimentale et prédite, indique la haute qualité du modèle 3DQSAR obtenu. Cette étude a été accompagnée par le docking moléculaire. Nos résultats montrent que les ligands, L25, L26, L27 et L28 sont les meilleurs complexes sélectionnés qui donnent la plus faible énergie par rapport au ligand de référence 4-hydroxy Tamoxifène, ensuite les serveurs en ligne tels que SwissADME et pkcsM ont été utilisés pour prédire et analyser les propriétés Drug likeness, et propriétés pharmacocinétiques, les résultats *in silico* nous ont permis de conclure que le ligand 25 pourrait être un inhibiteur potentiel du récepteur d'estrogène RE α .

Mot clé : cancer du sein, Récepteur d'estrogène α , Docking Moléculaire, 3D QSAR, ADME-TOX.

Abstract:

Breast cancer is a major public health problem; this disease is the leading cause of death in postmenopausal women. In this work we are interested in the development of new potential estrogen receptor inhibitors in order to enrich the therapeutic classes of anti-breast cancer drugs.

The three-dimensional structure-activity relationship study was performed on 28 chromen 2-one derivatives, using the partial least squares (PLS) method to develop a meaningful 3D-QSAR model. It was observed when using CoMFA type 3D QSAR that there was a strong correlation between experimental and predicted activity, indicates the high quality of the obtained 3D QSAR model. This study was accompanied by molecular docking. Our results show that the ligands, L25, L26, L27 and L28 are the best selected complexes which give the lowest energy compared to the reference ligand 4-hydroxy tamoxifen, then online servers such as SwissADME and pk CSM were used to predict and analyze drug likeness and pharmacokinetic properties, the *in silico* results allowed us to conclude that ligand 25 could be a potential inhibitor of the estrogen receptor Re α .

Key word: breast cancer, Estrogen receptor α , Molecular Docking, 3D QSAR, ADME-TOX.